

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-1456

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月6日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | F I |
|--------------------------------------|-------|----------------|
| C 0 7 C 237/40 | | C 0 7 C 237/40 |
| A 6 1 K 31/165 | A E F | A 6 1 K 31/165 |
| 31/195 | A B N | 31/195 |
| 31/245 | A D P | 31/245 |
| 31/275 | A B U | 31/275 |
| 審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 72 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|-----------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平9-156252 | (71) 出願人 | 000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 |
| (22) 出願日 | 平成9年(1997) 6月13日 | (72) 発明者 | 近藤 一見 徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本55番地の11 |
| | | (72) 発明者 | 山下 博司 徳島県板野郡北島町江尻字山王宮22番地の17 |
| | | (72) 発明者 | 北野 和良 徳島県鳴門市大麻町檜字西山田1番53 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 三枝 英二 (外10名) |
| | | 最終頁に続く | |

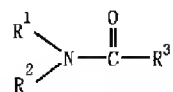
(54) 【発明の名称】 アミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、バソプレシン拮抗剤、オキシトシン拮抗剤、バソプレシン作動剤等として有用な新規アミド誘導体を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明のアミド誘導体は、一般式

【化1】

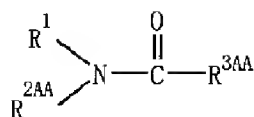


〔式中、 R^1 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。 R^2 は、窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を1～2個有する5～6員環の不飽和複素環残基等を示す。 R^3 はフェニル基等を示す。〕で表される。

【特許請求の範囲】

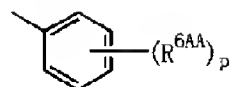
【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 R^1 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。 $\text{R}^{2\text{AA}}$ は、窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を1～2個有する5～6員の不飽和複素環残基（該複素環残基には、置換基として基 $-\text{CONR}^{4\text{AA}}\text{R}^{5\text{AA}}$ （ $\text{R}^{4\text{AA}}$ 及び $\text{R}^{5\text{AA}}$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。）を有していてもよい。）又は基

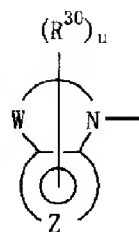
【化2】



（ p は、1又は2を示す。 $\text{R}^{6\text{AA}}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、 $-\text{OA}_1\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ （ A_1 は低級アルキレン基を示す。 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又はピリジル低級アルキル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。））、又は基 $-\text{CONR}^{7\text{AA}}\text{R}^{8\text{AA}}$ （ $\text{R}^{7\text{AA}}$ 及び $\text{R}^{8\text{AA}}$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、フタルイミド低級アルキル基、テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、シアノ低

級アルキル基、フリル低級アルキル基又は基 $-\text{A}(\text{C}=\text{O})_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （ 1 は、0又は1を示す。 A は低級アルキレン基を示す。 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル基を示す。）を示す。また R^1 及び $\text{R}^{2\text{AA}}$ は、これらが結合する窒素原子と共に基

【化3】



（ここで

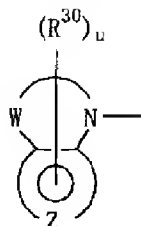
【化4】



は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1～2個有する5～6員の不飽和複素環残基を示す。 R^{30} は、同一又は異なって、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することあるアミノカルボニル低級アルキル基を示す。 u は0～3の整数を示す。 W は $-(\text{CH}_2)_s-$ 基（ s は2～5の整数を示す）又は $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_t-$ 基（ t は0～3の整数を示す）を示す。 $-(\text{CH}_2)_s-$ 基及び $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_t-$ 基中の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基又は $-\text{NH}-$ 基で置き換わってもよく、更に上記 R^{30} は $-\text{NH}-$ 基上に置換してもよい。）を形成してもよい。 $\text{R}^{8\text{AA}}$ は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基 $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ （ R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。また R^{31} 及び R^{32} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。）なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基を示す。但し、 R^1 が水素原子を示し、 $\text{R}^{7\text{AA}}$ が低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルを示し、 $\text{R}^{8\text{AA}}$ が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、

水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は基-A (CO)₁-NR⁹R¹⁰ (Aは前記に同じ。1は1を、R⁹及びR¹⁰は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示す場合、並びにR¹及びR^{2AA}が、これらが結合する窒素原子と共に基

【化5】



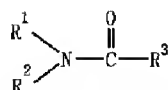
(ここで
【化6】



、u及びWは前記に同じ。R³⁰は低級アルキル基を示す。)を形成する場合には、R^{3AA}はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³² (R³¹及びR³²は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基であってはならない。)で表されるアミド誘導体又はその塩。

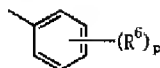
【請求項2】 一般式

【化7】



〔式中、R¹は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。R²は、窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(該複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵ (R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す。)を有していてもよい。)又は基

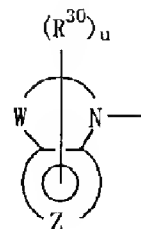
【化8】



(pは、1又は2を示す。R⁶は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を有することのあ

るフェニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、-OA₁CONR¹¹R¹² (A₁は低級アルキレン基を示す。R¹¹及びR¹²は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又はピリジル低級アルキル基を示す。またR¹¹及びR¹²は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5〜7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)、又は基-CONR⁷R⁸ (R⁷及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基、フタルイミド低級アルキル基、テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、テトラヒドロイソキノリン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるテトラヒドロイソキノリン基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル低級アルキル基又は基-A (CO)₁-NR⁹R¹⁰ (1は、0又は1を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R⁹及びR¹⁰は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。)を示す。またR¹及びR²は、これらが結合する窒素原子と共に基

【化9】



(ここで
【化10】



は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基を示す。R³⁰は、同一又は異なって、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル

低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することあるアミノカルボニル低級アルキル基を示す。 u は0～3の整数を示す。 W は $-(CH_2)_s-$ 基(s は2～5の整数を示す)又は $-CH=(CH_2)_t-$ 基(t は0～3の整数を示す)を示す。 $-(CH_2)_s-$ 基及び $-CH=(CH_2)_t-$ 基中の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基又は $-NH-$ 基で置き換わってもよく、更に上記 R^{30} は $-NH-$ 基上に置換してもよい。)を形成してもよい。 R^3 は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基 $NR^{31}R^{32}$ (R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。また R^{31} 及び R^{32} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有することのあるベンゾイルアミノ置換フェニル基を示す。)で表されるアミド誘導体及びその塩なる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有するバソプレシン作働剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、新規なアミド誘導体に関する。

【0002】

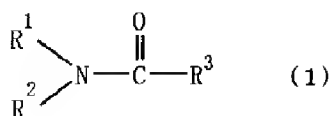
【発明が解決しようとする課題】本発明は、医薬品として有用な新規アミド誘導体を提供することを課題とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明のアミド誘導体は、下記一般式(1)で表される。

【0004】

【化11】



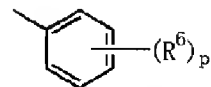
【0005】〔式中、 R^1 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。〕

【0006】 R^2 は、窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を1～2個有する5～6員の不飽和複素環残基(該複素環残基には、置換基として基 $-CONR^4R^5$ (R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を

有することのあるフェニル基を示す。)を有していてもよい。)又は基

【0007】

【化12】

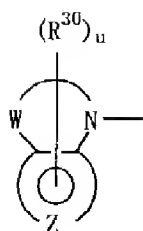


【0008】(p は、1又は2を示す。 R^6 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、 $-OA_1CONR^{11}R^{12}$ (A_1 は低級アルケレン基を示す。 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又はピリジル低級アルキル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)、又は基 $-CONR^7R^8$ (R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、フタルイミド低級アルキル基、テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、テトラヒドロイソキノリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるテトラヒドロイソキノリル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル低級アルキル基又は基 $-A(CO)_1-NR^9R^{10}$ (1 は、0又は1を示す。 A は低級アルケレン基を示す。 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル基を示す。))を示す。))を示す。

【0009】また R^1 及び R^2 は、これらが結合する窒素原子と共に基

【0010】

【化13】



【0011】(ここで

【0012】

【化14】



【0013】は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1～2個有する5～6員の不飽和複素環残基を示す。 R^{30} は、同一又は異なって、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することあるアミノカルボニル低級アルキル基を示す。 u は0～3の整数を示す。 W は $-(CH_2)_s-$ 基(s は2～5の整数を示す)又は $-CH=CH_2$ 基(t は0～3の整数を示す)を示す。 $-(CH_2)_s-$ 基及び $-CH=CH_2$ 基中の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基又は $-NH-$ 基で置き換わってもよく、更に上記 R^{30} は $-NH-$ 基上に置換してもよい。)を形成してもよい。

【0014】 R^3 は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基 $NR^{31}R^{32}$ (R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。また R^{31} 及び R^{32} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有することのあるベンゾイルアミノ置換フェニル基を示す。]

上記一般式(1)で表されるアミド誘導体は、優れたバソプレシン拮抗作用、オキシトシン拮抗作用、バソプレシン作動作用等を有し、バソプレシン拮抗剤、オキシトシン拮抗剤、バソプレシン作動剤等として有用である。

【0015】本発明化合物を有効成分とするバソプレシン拮抗剤は、例えば血管拡張作用、血圧降下作用、肝糖放出抑制作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、利尿作用、血小板凝集抑制作用、嘔吐抑制作用、尿素排泄促進作用、第VIII因子分泌抑制作用、心機能亢進作用、メ

サングウム細胞収縮抑制作用、肝糖新生抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロスタグランジン産生調節作用等を有し、血管拡張剤、降圧剤、利尿剤、血小板凝集抑制剤、尿素排泄促進剤、抗心不全剤、抗腎不全剤等として有用であり、高血圧、浮腫、腹水、心不全、腎機能障害、バソプレシン分泌異常症候群(SIADH)、肝硬変、低ナトリウム血症、低カリウム血症、糖尿病、循環不全、動揺病、水代謝障害、腎不全、各種虚血性疾患等の予防及び治療に有効である。更に本発明の化合物は、副作用が少なく、薬効の持続時間が長いという特徴を有している。

【0016】本発明化合物を有効成分とするオキシトシン拮抗剤は、例えば子宮平滑筋収縮抑制作用、乳汁放出抑制作用、プロスタグランジン合成及び放出抑制作用、血管拡張作用を有し、オキシトシン関連疾患、特に早期分娩、帝王切開前の出産の阻止、月経困難等の予防乃至治療に有効である。

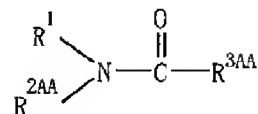
【0017】本発明化合物を有効成分とするバソプレシン作動剤は、様々な排尿障害、大量尿又は出血状態に有用であり、頻尿、尿崩症、尿失禁、遺尿症特に夜尿症、自然発生性出血、血友病、von Willebrand病、尿毒症、先天的又は後天的血小板機能障害、外傷性及び手術時出血、肝硬変等の診断、予防乃至治療に有効である。

【0018】上記一般式(1)のアミド誘導体のうち、下記一般式で表される化合物は新規化合物である。

【0019】一般式

【0020】

【化15】

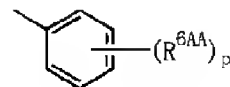


【0021】〔式中、 R^1 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。]

【0022】 R^{2AA} は、窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を1～2個有する5～6員の不飽和複素環残基(該複素環残基には、置換基として基 $-CONR^{4AA}R^{5AA}$ (R^{4AA} 及び R^{5AA} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)又は基

【0023】

【化16】



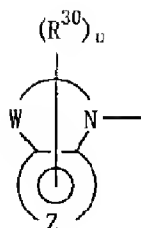
【0024】(p は、1又は2を示す。 R^{6AA} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル

基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、 $-\text{O}A_1\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (A_1 は低級アルキレン基を示す。 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又はピリジル低級アルキル基を示す。また R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5〜7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)、又は基 $-\text{CONR}^{7AA}\text{R}^{8AA}$ (R^{7AA} 及び R^{8AA} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルギニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ハロゲン置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基、フタルイミド低級アルキル基、テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、フリル低級アルキル基又は基 $-\text{A}(\text{CO})_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (1 は、0又は1を示す。 A は低級アルキレン基を示す。 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル基を示す。)を示す。)

【0025】また R^1 及び R^{2AA} は、これらが結合する窒素原子と共に基

【0026】

【化17】



【0027】(ここで

【0028】

【化18】



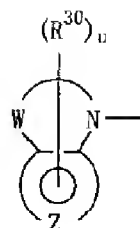
【0029】は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基を示す。 R^{30} は、同一又は異なって、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することあるアミノカルボニル低級アルキル基を示す。 u は0〜3の整数を示す。 W は $-(\text{CH}_2)_s-$ 基 (s は2〜5の整数を示す)又は $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_t-$ 基 (t は0〜3の整数を示す)を示す。 $-(\text{CH}_2)_s-$ 基及び $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_t-$ 基中の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基又は $-\text{NH}-$ 基で置き換わってもよく、更に上記 R^{30} は $-\text{NH}-$ 基上に置換してもよい。)を形成してもよい。

【0030】 R^{3AA} は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基 $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ (R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。また R^{31} 及び R^{32} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基を示す。

【0031】但し、 R^1 が水素原子を示し、 R^{7AA} が低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルを示し、 R^{8AA} が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は基 $-\text{A}(\text{CO})_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (A は前記に同じ。 1 は1を、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示す場合、並びに R^1 及び R^{2AA} が、これらが結合する窒素原子と共に基

【0032】

【化19】



【0033】(ここで

【0034】

【化20】



【0035】、u及びWは前記に同じ。R³⁰は低級アルキル基を示す。)を形成する場合には、R^{3AA}はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基であってはならない。)で表されるアミド誘導体又はその塩。

【0036】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)のアミド誘導体には、下記の種々の態様の化合物が含まれる。

【0037】(1) R¹が水素原子を示し、R²が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、R³がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

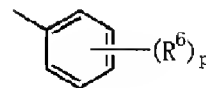
【0038】(2) R¹が水素原子を示し、R²が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、R³がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0039】(3) R¹が水素原子を示し、R²が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、R³がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0040】(4) R¹が水素原子を示し、R²が基

【0041】

【化21】

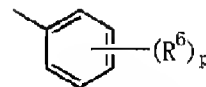


【0042】(R⁶及びpは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0043】(5) R¹が水素原子を示し、R²が基

【0044】

【化22】

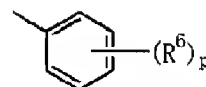


【0045】(R⁶及びpは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0046】(6) R¹が水素原子を示し、R²が基

【0047】

【化23】



【0048】(R⁶及びpは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0049】(7) R¹が低級アルキル基を示し、R²が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、R³がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1〜3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0050】(8) R¹が低級アルキル基を示し、R²が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1〜2個有する5〜6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R⁴及びR⁵は、同一又は異なっ

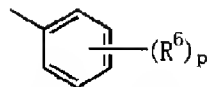
て、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、 R^3 がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0051】(9) R^1 が低級アルキル基を示し、 R^2 が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R^4 及び R^5 は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0052】(10) R^1 が低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0053】

【化24】

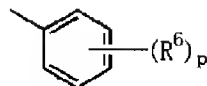


【0054】(R^6 及び p は一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R^{31} 及び R^{32} は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0055】(11) R^1 が低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0056】

【化25】

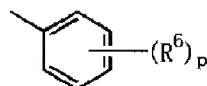


【0057】(R^6 及び p は一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0058】(12) R^1 が低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0059】

【化26】



【0060】(R^6 及び p は一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アル

コキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0061】(13) R^1 が低級アルケニル基を示し、 R^2 が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R^4 及び R^5 は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R^{31} 及び R^{32} は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

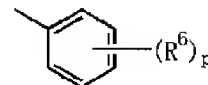
【0062】(14) R^1 が低級アルケニル基を示し、 R^2 が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R^4 及び R^5 は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、 R^3 がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0063】(15) R^1 が低級アルケニル基を示し、 R^2 が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の不飽和複素環残基(複素環残基には、置換基として基-CONR⁴R⁵(R^4 及び R^5 は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有していてもよい。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0064】(16) R^1 が低級アルケニル基を示し、 R^2 が基

【0065】

【化27】



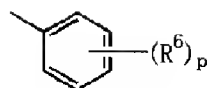
【0066】(R^6 及び p は一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R^{31} 及び R^{32} は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0067】(17) R^1 が低級アルケニル基を示し、

R²が基

【0068】

【化28】

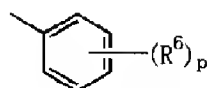


【0069】(R⁶及びpは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0070】(18) R¹が低級アルケニル基を示し、R²が基

【0071】

【化29】

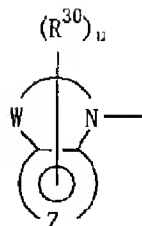


【0072】(R⁶及びpは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0073】(19) R¹及びR²は、結合する窒素原子と共に基

【0074】

【化30】



【0075】(

【0076】

【化31】

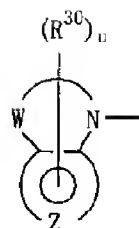


【0077】、R³⁰、u及びWは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は一般式(1)における定義に同じ。)なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0078】(20) R¹及びR²は、結合する窒素原子と共に基

【0079】

【化32】



【0080】(

【0081】

【化33】

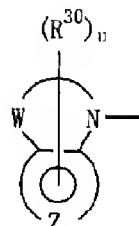


【0082】、R³⁰、u及びWは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がシクロアルキル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0083】(21) R¹及びR²は、結合する窒素原子と共に基

【0084】

【化34】



【0085】(

【0086】

【化35】



【0087】、R³⁰、u及びWは一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基である一般式(1)のアミド誘導体又はその塩。

【0088】(22) 1-(4-N-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン。

【0089】(23) 1-メチル-4-〔2-クロロ-4-(1-ピロリジニル)ベンゾイル〕-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ〔3,2-b〕アゼピン。

【0090】(24) 1-メチル-4-(2-クロロ-

4-n-プロピルアミノベンゾイル)-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ〔3, 2-b〕アゼピン。

【0091】(25) 1-(4-(1-ピロリジン)-2-クロロベンゾイル)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3, 2-b〕アゼピン。

【0092】本明細書において示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0093】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0094】低級アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を挙げることができる。

【0095】窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の不飽和複素環残基としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、2H-ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2H-ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、2-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル基等を例示できる。

【0096】基-CONR⁴R⁵ (R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す。)を有する上記複素環残基としては、例えば、3-[N-(4-クロロフェニル)-N-アリアルアミノカルボニル]ピリジル、3-アリアルアミノカルボニルフリル、2-アニリノカルボニルチエニル、3-(1-プロペニル)アミノカルボニルピロリル、4-(3, 4-ジクロロアニリノカルボニル)オキサゾリル、2-(3, 4, 5-トリクロロアニリノカルボニル)チアゾリル、2-[N-(3-ブロモフェニル)-N-アリアルアミノカルボニル]イミダゾリル、4-(2-ブテニル)アミノカルボニルピラゾリル、4-(2-フルオロアニリノカルボニル)ピリジル、4-(3-ペンテニル)アミノカルボニルピリダジニル、5-(5-ヘキセニル)アミノカルボニルピリミジニル、3-(3, 4-ジブロモアニリノカルボニル)ピラジニル基等の基-CONR⁴R⁵ (R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子、炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル基を示す。)を有する上記複素環残基を例示できる。

【0097】基-CONR^{4AA}R^{5AA} (R^{4AA}及びR

^{5AA}は、同一又は異なって、水素原子、低級アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有するフェニル基を示す。)を有する上記複素環残基としては、例えば、3-[N-(4-クロロフェニル)-N-アリアルアミノカルボニル]ピリジル、3-アリアルアミノカルボニルフリル、4-(4-クロロフェニル)アミノカルボニルチエニル、3-(1-プロペニル)アミノカルボニルピロリル、4-(3, 4-ジクロロアニリノカルボニル)オキサゾリル、2-(3, 4, 5-トリクロロアニリノカルボニル)チアゾリル、2-[N-(3-ブロモフェニル)-N-アリアルアミノカルボニル]イミダゾリル、4-(2-ブテニル)アミノカルボニルピラゾリル、4-(2-フルオロアニリノカルボニル)ピリジル、4-(3-ペンテニル)アミノカルボニルピリダジニル、5-(5-ヘキセニル)アミノカルボニルピリミジニル、3-(3, 4-ジブロモアニリノカルボニル)ピラジニル基等の基-CONR^{4AA}R^{5AA} (R^{4AA}及びR^{5AA}は同一又は異なって、水素原子、炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有するフェニル基を示す。)を有する上記複素環残基を例示できる。

【0098】フェニル環上にハロゲン原子を有するフェニル基としては、例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロモフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有するフェニル基を例示できる。

【0099】フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロモフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0100】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0101】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ

キシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチロキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基を例示できる。

【0102】フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、1-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチロキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ、4-イソプロピルアミノカルボニルベンジルオキシ、3-アミノカルボニルベンジルオキシ、2-ジメチルアミノカルボニルベンジルオキシ、2-(4-ブチルアミノカルボニルフェニル)エトキシ、3-(3-ペンチルアミノカルボニルフェニル)プロポキシ、4-(2-ヘキシルアミノカルボニルフェニル)ブトキシ、5-[4-(N-メチル-N-エチルアミノカルボニル)フェニル]ペンチロキシ、6-[3-(N-エチル-N-ヘキシルアミノカルボニル)フェニル]ヘキシルオキシ、3, 4-ビス(メチルアミノ)カルボニルベンジルオキシ、3, 4, 5-トリ(イソプロピルアミノ)ベンジルオキシ、3-カルボキシベンジルオキシ、4-カルボキシベンジルオキシ、2-カルボキシベンジルオキシ、4-メトキシカルボニルベンジルオキシ、3-エトキシカルボニルベンジルオキシ、2-プロポキシカルボニルベンジルオキシ基等のアルコキシ部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基及び置換基として炭素数1～6のアルキル基を1～2個有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニルアルコキシ基を例示できる。

【0103】低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えば、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル基等の置換基

として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノカルボニル基を例示できる。

【0104】カルボキシ低級アルコキシ基としては、例えばカルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、1-カルボキシエトキシ、3-カルボキシプロポキシ、4-カルボキシブトキシ、5-カルボキシペンチロキシ、6-カルボキシヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエトキシ、2-メチル-3-カルボキシプロポキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるカルボキシアルコキシ基を挙げることができる。

【0105】低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基としては、例えばメトキシカルボニルメトキシ、3-メトキシカルボニルプロポキシ、エトキシカルボニルメトキシ、3-エトキシカルボニルプロポキシ、4-エトキシカルボニルブトキシ、5-メトキシカルボニルペンチロキシ、5-エトキシカルボニルペンチロキシ、5-イソプロポキシカルボニルペンチロキシ、6-プロポキシカルボニルヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエトキシ、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロポキシ、2-ペンチロキシカルボニルエトキシ、ヘキシルオキシカルボニルメトキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニルアルコキシ基を挙げることができる。

【0106】低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0107】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル低級アルキル基としては、アミノカルボニルメチル、2-アミノカルボニルエチル、1-アミノカルボニルエチル、3-アミノカルボニルプロピル、4-アミノカルボニルブチル、5-アミノカルボニルペンチル、6-アミノカルボニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノカルボニルエチル、2-メチル-3-アミノカルボニルプロピル、メチルアミノカルボニルメチル、1-エチルアミノカルボニルエチル、2-プロピルアミノカルボニルエチル、イソプロピルアミノカルボニルメチル、3-イソプロピルアミノカルボニルプロピル、4-ブチルアミノカルボニルブチル、5-ペンチルアミノカルボニルペンチル、6-ヘキシルアミノカルボニルヘキシル、ジメチルアミノカルボニルメチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)カルボニルメチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)カルボニルエチル基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ

カルボキシ基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0108】ピリジル低級アルキル基としては、例えば(4-ピリジル)メチル、1-(3-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、3-(2-ピリジル)プロピル、4-(3-ピリジル)ブチル、5-(4-ピリジル)ペンチル、6-(2-ピリジル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(3-ピリジル)エチル、2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピリジルアルキル基を挙げることができる。

【0109】 R^{11} 及び R^{12} が結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5～7員の飽和の複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペラジニル基等を例示できる。

【0110】低級アルキル基が置換した上記複素環基としては、例えば4-メチルピペラジニル、3,4-ジメチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、3,4,5-トリメチルピペリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ペンチルモルホリノ、4-ヘキシルピペラジニル、4-メチルホモピペラジニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～3個置換した上記複素環基を例示できる。

【0111】低級アルキニル基としては、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、2-ヘキシル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルキニル基を例示できる。

【0112】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を挙げることができる。

【0113】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0114】フェニル低級アルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、1-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ基等のアルコキシ部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフェニルアルコキシ基を例示できる。

【0115】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、ブロメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジブロメチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2,3-ジクロロプロピル、4,4,4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブromoヘキシル、5,6-ジクロロヘキシル基等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0116】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基を例示できる。

【0117】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1,1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-エチルアミノエチル、2-プロピルアミノエチル、3-イソプロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、5-ペンチルアミノペンチル、6-ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エチル基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0118】フタルイミド低級アルキル基としては、例えばフタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル、1-フタルイミドエチル、3-フタルイミドプロピル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、6-フタルイミドヘキシル、1,1-ジメチル-2-フタルイミドエチル、2-メチル-3-フタルイミドプロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフタルイミドアルキル基を例示できる。

【0119】テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基としては、例えば(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル、2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシエ

チル、1-(4-テトラヒドロピラニル)オキシエチル、3-(2-テトラヒドロピラニル)オキシプロピル、4-(3-テトラヒドロピラニル)オキシブチル、5-(4-テトラヒドロピラニル)オキシペンチル、6-(2-テトラヒドロピラニル)オキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-(3-テトラヒドロピラニル)オキシエチル、2-メチル-3-(4-テトラヒドロピラニル)オキシプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるテトラヒドロピラニルオキシアルキル基を挙げることができる。

【0120】低級アルカノイルオキシ低級アルキル基としては、例えばアセチルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、1-ブチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、4-イソブチルオキシブチル、5-ペンタノイルオキシペンチル、6-アセチルオキシヘキシル、6-tert-ブチルカルボニルオキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-ヘキサノイルオキシエチル、2-メチル-3-アセチルオキシプロピル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基置換炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0121】水酸基置換低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシエチル、4-ヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、2,3,4-トリヒドロキシブチル基等の置換基として水酸基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0122】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができる。

【0123】低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えばメトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-イソプロポキシペンチル、6-プロポキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-ブトキシエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシ

プロピル、2-ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシメチル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアルコキシアルキル基を挙げることができる。

【0124】カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-カルボキシエチル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるカルボキシアルキル基を挙げることができる。

【0125】シアノ低級アルキル基としては、例えばシアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、5-シアノペンチル、6-シアノヘキシル、1,1-ジメチル-2-シアノエチル、2-メチル-3-シアノプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるシアノアルキル基を挙げることができる。

【0126】テトラヒドロイソキノリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるテトラヒドロイソキノリル基としては、例えば1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、3-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、4-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、5-ペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、6-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、8-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、2,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1,2,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のテトラヒドロイソキノリル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるテトラヒドロイソキノリル基を挙げることができる。

【0127】フリル低級アルキル基としては、例えば(2-フリル)メチル、2-(3-フリル)エチル、1-(2-フリル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、4-(2-フリル)ブチル、5-(3-フリル)ペンチル、6-(2-フリル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(3-フリル)エチル、2-メチル-3-(2-フリル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフリルアルキル基を例示できる。

【0128】低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチル、イソブチル

ル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

【0129】

【化36】

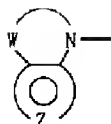


【0130】で表される複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、2H-ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2H-ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、2-ピロリニル、2-イミダゾリニル基等を例示できる。

【0131】基

【0132】

【化37】



【0133】で表される複素環基としては、例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-フロ〔3, 2-b〕アゼピニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔2, 3-b〕アゼピニル、1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ〔3, 2-b〕アゼピニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3, 2-b〕アゼピニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-b〕ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ〔3, 2-b〕ピリジル、5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-b〕ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ〔3, 2-b〕ピロリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔3, 2-b〕ピロリル、4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロチエノ〔3, 2-b〕アゾシニル、4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕アゾシニル、4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロフロ〔3, 2-b〕アゾシニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ〔1, 8〕ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ〔1, 5〕ナフチリジニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロピリド〔2, 3-b〕アゾシニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ〔2, 3-b〕ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ジアゼピニル、4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロチエノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ジアゾシニル、5, 6, 7,

8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサゾシニル、2, 3-ジヒドロ-1H-チエノ〔2, 3-b〕イミダゾリル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-b〕アゾシニル、1, 2-ジヒドロ〔1, 8〕ナフチリジニル、1, 2-ジヒドロ〔1, 5〕ナフチリジニル、1H-チエノ〔2, 3-b〕イミダゾリル、4, 5-ジヒドロチエノ〔3, 2-b〕ピリジル、4, 5-ジヒドロフロ〔3, 2-b〕ピリジル、4H-チエノ〔3, 2-b〕ピロリル、4H-フロ〔3, 2-b〕ピロリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕アゾシニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ〔3, 2-b〕アゾシニル、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジル、1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピロリル、1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジル、5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ジアゼピニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ〔2, 3-b〕アゾシニル、1, 2-ジヒドロチエノ〔2, 3-b〕ピラジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ジアゾシニル基等を例示できる。

【0134】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び基NR³¹R³² (R³¹及びR³²は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。またR³¹及びR³²は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれた基1~3個を有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-(1-ピロリジニル)フェニル、3-(1-ピロリジニル)フェニル、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル、3-(1-ピペリジニル)フェニル、2-モルホリノフェニル、4-(1-ピロリジニル)フェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、4-エチルアミノフェニル、2, 4-ジアミノフェニル、4-プロピルアミノフェニル、3, 4-ジプロピルアミノフェニル、3-アミノ-4-ブチルアミノフェニル、3, 4, 5-トリアミノフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジプロモフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、

2-メトキシ-3-クロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジエチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-クロロ-4-(1-ピロリジニル)フェニル、3-アミノ-4-メチル-5-ヨードフェニル、2-クロロ-4-アミノフェニル、2-クロロ-4-プロピルアミノフェニル、3, 4-ジアミノ-5-ブromoフェニル、3, 5-ジヨード-4-(1-ピロリジニル)フェニル、2-クロロ-4-(N-プロピル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル、2-クロロ-4-(N-プロピル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び基NR³¹R³²(R³¹及びR³²は、同一又は異なって水素原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基又はアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフェニルアルコキシカルボニル基を示す。またR³¹及びR³²は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0135】R³¹及びR³²が、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく結合して形成する5~6員の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ基等を例示できる。

【0136】低級アルキル基が置換した上記複素環基としては、例えば4-メチルピペラジニル、3, 4-ジメチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、3, 4, 5-トリメチルピペリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ペンチルモルホリノ、4-ヘキシルピペラジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~3個置換した上記複素環基を例示できる。

【0137】フェニル低級アルコキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニル、4-フェニルブトキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニル、2-

メチル-3-フェニルプロポキシカルボニル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフェニルアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0138】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を挙げることができる。

【0139】置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基としては、例えばアミノメトキシ、2-アミノエトキシ、1-アミノエトキシ、3-アミノプロポキシ、4-アミノブトキシ、5-アミノペンチルオキシ、6-アミノヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-アミノエトキシ、2-メチル-3-アミノプロポキシ、メチルアミノメトキシ、1-エチルアミノエトキシ、2-プロピルアミノエトキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-エチルアミノプロポキシ、4-ブチルアミノブトキシ、5-ペンチルアミノペンチルオキシ、6-ヘキシルアミノヘキシルオキシ、ジメチルアミノメトキシ、(N-メチル-N-プロピルアミノ)メトキシ、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エトキシ、3-{(2-ヒドロキシエチル)アミノ}プロポキシ、3-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ}プロポキシ、(N-ヒドロキシメチル-N-エチルアミノ)メトキシ基等の置換基として水酸基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を挙げることができる。

【0140】フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有することのあるベンゾイルアミノ置換フェニル基としては、例えば、4-ベンゾイルアミノフェニル、4-(2-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(3-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(2-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(3-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(4-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(4-イソプロピルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(3-ブチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(4-ペンチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(4-ヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(3, 4-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(3, 4, 5-トリメチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-[4-(5-ペンチルアミノペンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-(3-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、3-[2-(4-イソプロピルア-

ミノブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、2-[2-(3-エチルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[3-(メチルアミノメトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-メチル-4-(3-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-{3-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}ベンゾイルアミノ]フェニル、4-{2-[6-(N-ヒドロキシメチル-N-イソプロピルアミノ)ヘキシルオキシ]ベンゾイルアミノ}フェニル、3-[2-(3-アミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-{3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}ベンゾイルアミノ]フェニル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び置換基として水酸基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるベンゾイルアミノ基を有するフェニル基を例示できる。

【0141】フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を有するベンゾイルアミノ置換フェニル基としては、例えば、4-(2-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(3-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(2-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(3-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(4-エチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(4-イソプロピルベンゾイルアミノ)フェニル、2-(3-ブチルベンゾイルアミノ)フェニル、3-(4-ベンチルベ

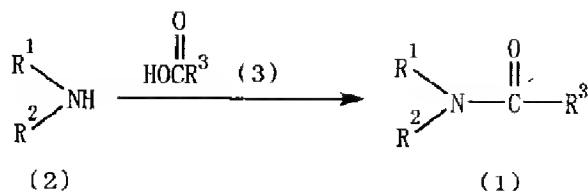
ンゾイルアミノ)フェニル、4-(4-ヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-(3,4,5-トリメチルベンゾイルアミノ)フェニル、4-[4-(5-ベンチルアミノベンチルオキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-(3-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、3-[2-(4-イソプロピルアミノブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、2-[2-(3-エチルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[3-(メチルアミノメトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-メチル-4-(3-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-{3-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}ベンゾイルアミノ]フェニル、4-{2-[6-(N-ヒドロキシメチル-N-イソプロピルアミノ)ヘキシルオキシ]ベンゾイルアミノ}フェニル、3-[2-(3-アミノプロポキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル、4-[2-{3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}ベンゾイルアミノ]フェニル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び置換基として水酸基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基なる群より選ばれた基を1~3個有するベンゾイルアミノ基を有するフェニル基を例示できる。

【0142】本発明の化合物は、種々の方法により製造することができる。

【0143】

【化38】

反応式-1



【0144】〔式中、R¹、R²及びR³は前記に同じ。〕

反応式-1で示される方法は、一般式(2)のアミンと一般式(3)のカルボン酸とを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。酸アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(3)にアルキルハロ炭酸エステルを反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(2)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(3)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミド

エステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(2)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(3)にアミン(2)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(3)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(2)を反応させる方法、カルボン酸(3)と低級アルコールとのエステルにアミン(2)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(3)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにア

ミン(2)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0145】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショットテン-バウマン反応と同様の反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(2)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。上記ショットテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる塩基性化合物としては、ショットテン-バウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビスクロ〔4,3,0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビスクロ〔5,4,0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビスクロ〔2,2,2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃程度、好ましくは0~50℃程度において行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(2)との反応は通常-20~150℃程度、好ましくは10~50℃程度において行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、p-クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロ炭酸エステルとしては例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、ピバロイルクロリド等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(3)、アルキルハロ炭酸エステル及びアミン(2)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン

(2)に対してアルキルハロ炭酸エステル及びカルボン酸(3)はそれぞれ1~1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0146】また前記その他の方法(ニ)の内、カルボン酸ハライドにアミン(2)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショットテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(2)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも0.1モル量程度、好ましくは0.1モル~5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは0~150℃程度にて行われ、一般に5分~30時間程度で反応は完結する。

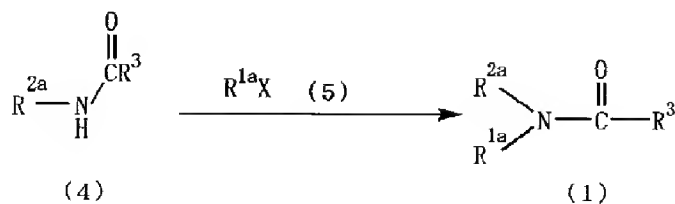
【0147】更に上記反応式-1に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(3)とアミン(2)とを、フェニルホスフィン-2,2'-ジチオジピリジン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0148】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(2)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20~150℃程度、好ましくは0~100℃程度付近にて行われ、一般に5分~30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(3)の使用量はアミン(2)に対して夫々少なくとも0.1モル量程度、好ましくは0.1モル~2倍モル量程度使用するのがよい。

【0149】

【化39】

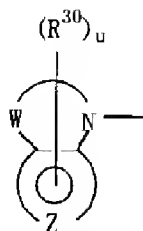
反応式-2



【0150】〔式中、 R^3 は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。 R^{2a} は、 R^1 と R^2 とが結合する窒素原子と共に基

【0151】

【化40】



【0152】を形成する以外の R^2 を示す。 R^{13} 及び R^{14} は、同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^{1a} は低級アルキル基又は低級アルケニル基を示す。〕

化合物(4)と化合物(5)との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行われる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸

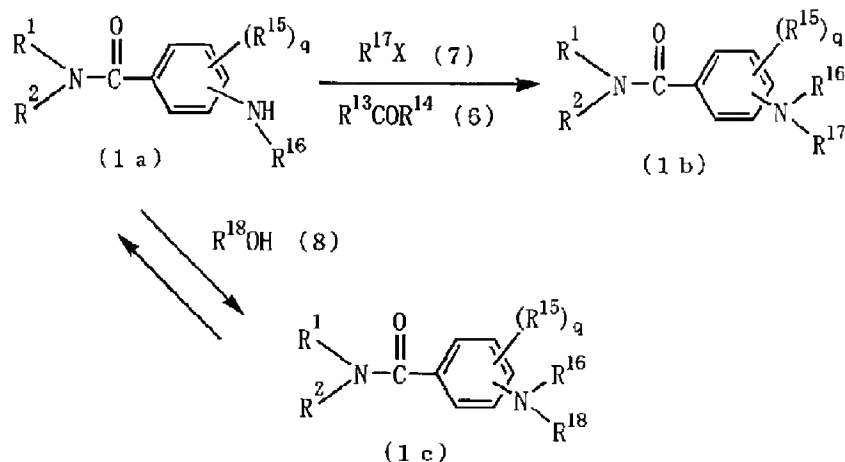
エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ

〔4. 3. 0〕ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(4)と化合物(5)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0~200℃程度、好ましくは0~170℃程度にて行われ、一般に30分~75時間程度で反応は終了する。該反応系内には沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物、銅粉等を添加してもよい。

【0153】

【化41】

反応式-3



【0154】〔式中 R^1 、 R^2 、 R^{13} 、 R^{14} 及びXは前記に同じ。 R^{15} は、ハロゲン原子、低級アルキル基又は基 $NR^{31}R^{32}$ (R^{31} 及び R^{32} は前記に同じ)を示す。 q は0~2の整数を示す。 R^{17} は低級アルキル基を示す。 R^{18} は低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。 R^{16} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を示す。〕

化合物(1a)と化合物(6)との反応は、無溶媒又は

適当な溶媒中、還元剤の存在下に行われる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ギ酸、酢酸、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、又は之等の混合溶媒を例示できる。還元剤としては例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素

ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、ランネーニッケル等の接触還元剤等を例示できる。

【0155】還元剤としてギ酸を使用する場合、反応温度は通常室温～200℃程度、好ましくは50～150℃程度付近が適当であり、反応は1～10時間程度にて終了する。ギ酸の使用量は化合物(1a)に対して大過剰量使用するのがよい。

【0156】また水素化還元剤を使用する場合、反応温度は通常-30～100℃程度、好ましくは0～70℃程度が適当であり、30分～12時間程度で反応は完結する。還元剤の使用量は、化合物(1a)に対して通常等モル～20倍モル量程度、好ましくは1～6倍モル量程度とするのがよい。特に還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒としてジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。

【0157】更に接触還元剤を用いる場合は、通常常圧～20気圧程度、好ましくは常圧～10気圧程度の水素雰囲気中で、又はギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドラジン等の水素供与剤の存在下で、通常-30～100℃程度、好ましくは0～60℃程度の温度で反応を行うのがよく、通常1～12時間程度で反応

は終了する。接触還元剤の使用量としては化合物(1a)に対して通常0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%程度とするのがよい。水素供与剤の使用量としては化合物(1a)に対して通常大過剰量とするのがよい。

【0158】また化合物(6)の使用量としては化合物(1a)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～大過剰量とするのがよい。

【0159】化合物(1a)と化合物(7)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0160】化合物(1a)と化合物(8)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

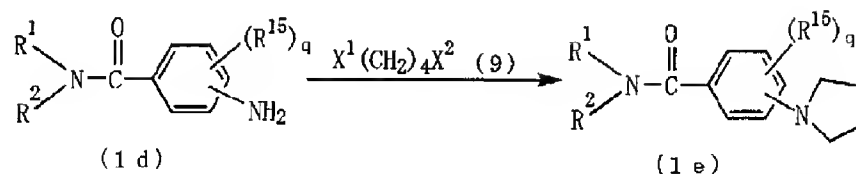
【0161】化合物(1c)のうちR¹⁸が低級アルコキシカルボニル基である化合物を化合物(1a)に導く反応は、後記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0162】化合物(1c)のうちR¹⁸がフェニル低級アルコキシカルボニル基である化合物を化合物(1a)に導く反応は、後記反応式-15における(1)の還元触媒を用いる反応と同様の反応条件下に行われる。

【0163】

【化42】

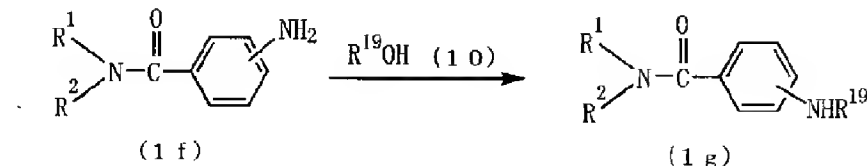
反応式-4



【0164】〔式中、R¹、R²、R¹⁵及びqは前記に同じ。X¹及びX²は、同一又は異なってハロゲン原子を示す。〕

化合物(1a)と化合物(9)との反応は、前記反応式

反応式-5



【0166】〔式中R¹及びR²は前記に同じ。R¹⁹は、フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示す。〕

-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0165】

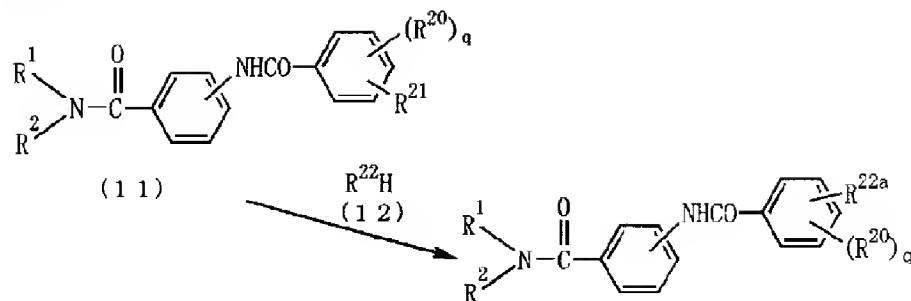
【化43】

化合物(1f)と化合物(10)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0167】

【化44】

反応式-6



【0168】〔式中 R^1 、 R^2 及び q は前記に同じ。 R^{21} はハロゲン置換低級アルコキシ基を示す。 R^{22} は置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ基を示す。 R^{20} は低級アルキル基又は置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基を示す。 R^{22a} は置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基を示す。〕

ここでハロゲン置換低級アルコキシ基としては、例えばトリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブロメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロメトキシ、2-

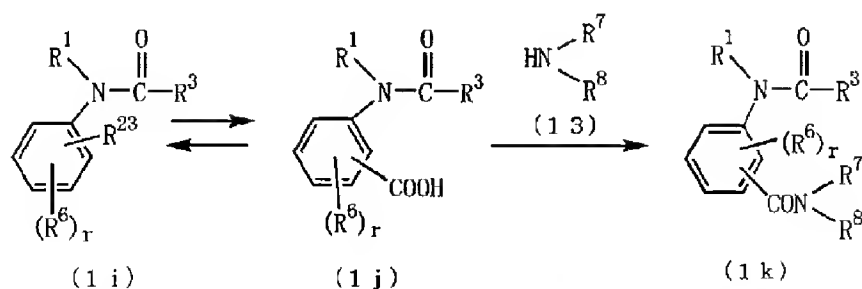
(1h)
クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロプロポキシ、4-フルオロプロポキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、6-ブromoヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ等のハロゲン原子を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0169】化合物(11)と化合物(12)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0170】

【化45】

反応式-7



【0171】〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。 R^{23} は低級アルコシカルボニル基を示す。 r は0又は1を示す。〕

化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリ

ウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温~200℃程度、好ましくは室温~150℃程度にて好適に進行し、一般に10分~25時間程度で終了する。

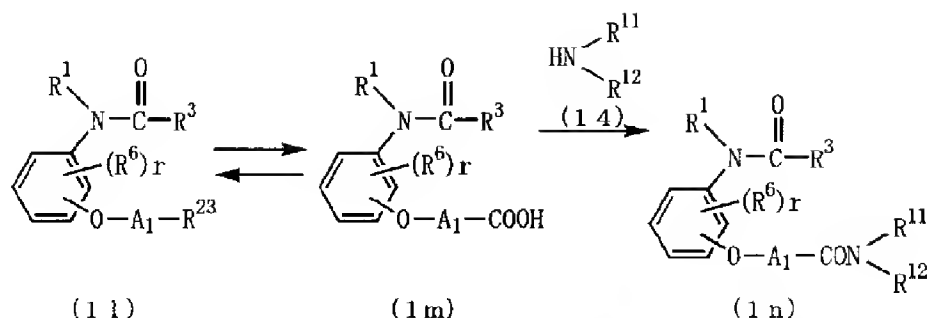
【0172】化合物(1i)のエステル化反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、チオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、原料化合物をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類と、通常1~150℃、好ましくは50~100℃にて、1~10時間程度反応させることにより行われる。

【0173】化合物(1j)と化合物(13)との反応は前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様な反応条件下に行われる。

【0174】

【化46】

反応式-8



【0175】〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^6 、 R^{23} 、 r 、 A_1 、 R^{11} 及び R^{12} は前記に同じ。〕

化合物(1i)を化合物(1m)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0176】化合物(1m)を化合物(1i)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1j)を化合物

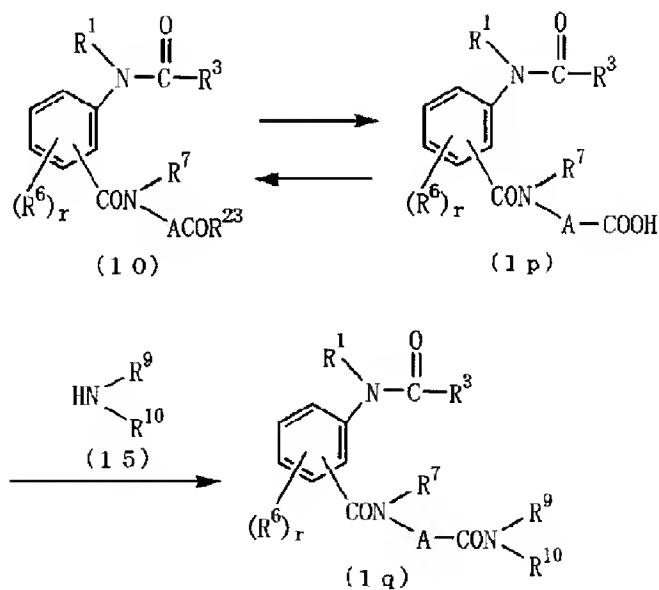
(1i)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0177】化合物(1m)と化合物(14)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様な反応条件下に行われる。

【0178】

【化47】

反応式-9



【0179】〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^6 、 r 、 R^7 、 A_1 、 R^{23} 、 R^9 及び R^{10} は前記に同じ。〕

化合物(1o)を化合物(1p)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0180】化合物(1p)を化合物(1o)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1j)を化合物

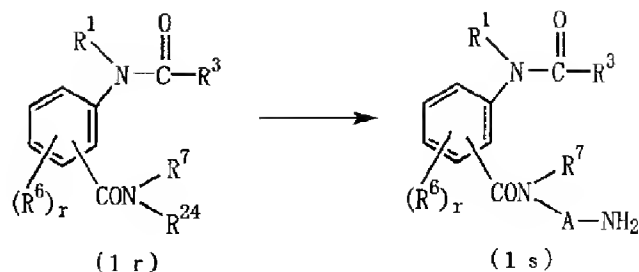
(1i)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0181】化合物(1p)と化合物(15)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様な反応条件下に行われる。

【0182】

【化48】

反応式-10



【0183】〔式中、 R^1 、 R^8 、 R^6 、 R^7 及び r は前記に同じ。 R^{24} はフタリイミド低級アルキル基を示す。〕化合物(1r)を化合物(1s)に導く反応は、適当な溶媒中で化合物(1r)にヒドラジンを反応させるか又は加水分解することにより実施できる。ヒドラジンを反応させる際に使用される溶媒としては、水に加えて前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応に用いられるものと同様のものをいずれも使用できる。該反応は通常室温～120℃程度、好ましくは0～100℃程度で行われ、一般に0.5～5時間程度にて終了する。ヒドラジンの使用量は化合物(1r)に対して少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度とするのがよい。

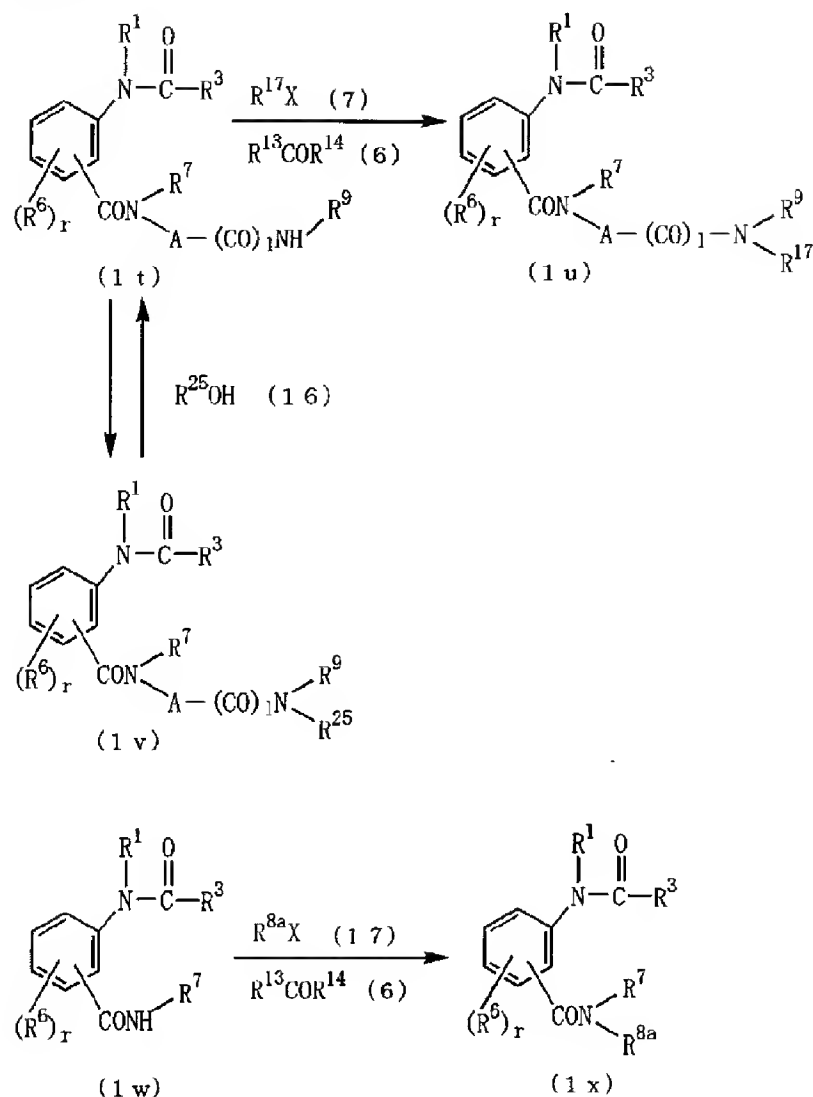
【0184】上記加水分解は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下を実施することができる。用いられる溶媒としては例えば水、メタノール、エ

タノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～25時間程度で終了する。

【0185】

【化49】

反応式-11



【0186】〔式中 R^1 、 R^3 、 R^6 、 r 、 R^7 、 A 、 l 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 及び X は前記に同じ。 R^{8a} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基、フタルイミド低級アルキル基、テトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、テトラヒドロイソキノリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるテトラヒドロイソキノリル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル低級アルキル基又は基- $A-(CO)_l-NR^9R^{10}$ (A 、 l 、 R^9 及び R^{10} は上記に同じ。)を示す。 R^{25} は低級アルカノイル基又は低級アルコキシカル

ボニル基を示す。〕

化合物(1t)と化合物(7)又は化合物(6)との反応及び化合物(1w)と化合物(17)又は化合物(6)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)又は化合物(6)との反応と同様な反応条件下に行われる。

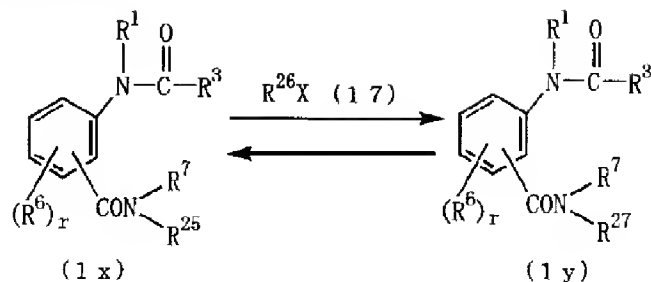
【0187】化合物(1t)と化合物(16)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様な反応条件下に行われる。

【0188】化合物(1v)を化合物(1t)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0189】

【化50】

反応式-12



【0190】〔式中 R^1 、 R^3 、 R^6 、 r 、 R^7 及び X は前記に同じ。 R^{25} は水酸基置換低級アルキル基を示す。 R^{26} は低級アルカノイル基を示す。 R^{27} は低級アルカノイルオキシ低級アルキル基を示す。〕

化合物(1x)と化合物(17)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と

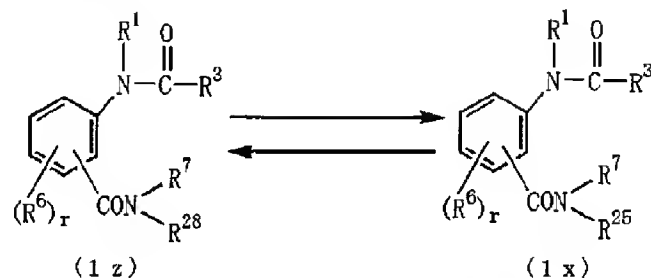
同様な反応条件下に行われる。

【0191】化合物(1y)を化合物(1x)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導く反応と同様な反応条件下に行われる。

【0192】

【化51】

反応式-13



【0193】〔式中 R^1 、 R^3 、 R^6 、 r 、 R^7 及び R^{25} は前記に同じ。 R^{28} はテトラヒドロピラニルオキシ低級アルキル基を示す。〕

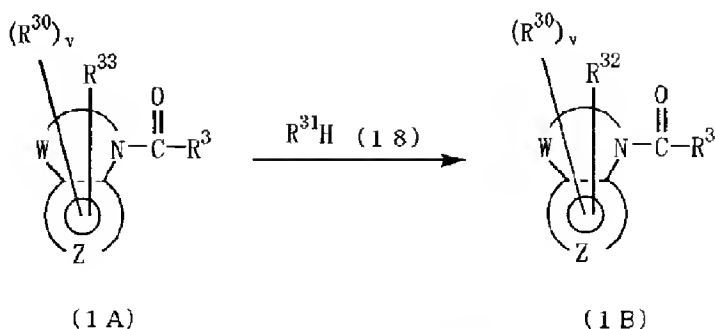
化合物(1z)を化合物(1x)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(1i)を化合物(1j)に導

く反応と同様な反応条件下に行われる。該反応には、酸としてピリジニウム・p-トルエンスルホネート等のピリジニウム塩を使用することもできる。

【0194】

【化52】

反応式-14



【0195】〔式中

【0196】

【化53】



～2の整数を示す。 R^{33} はカルボキシ低級アルキル基を示す。 R^{31} は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基を示す。 R^{32} は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル低級アルキル基を示す。〕

化合物(1A)と化合物(18)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と

【0197】、 W 、 R^3 及び R^{30} は前記に同じ。 v は0

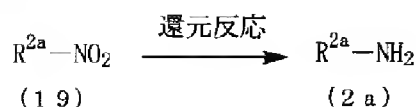
同様の反応条件下に行われる。

【0198】上記各反応式において出発原料として用いられる化合物(2)、化合物(1d)、化合物(1f)及び化合物(11)は、例えば以下の反応式に示す方法で製造される。

【0199】

【化54】

反応式-15



【0200】〔式中R^{2a}は前記に同じ。〕

上記還元反応は、例えば(1)適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元触媒を用いて還元するか又は(2)適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行われる。

【0201】(1)の還元触媒を用いる場合、使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等

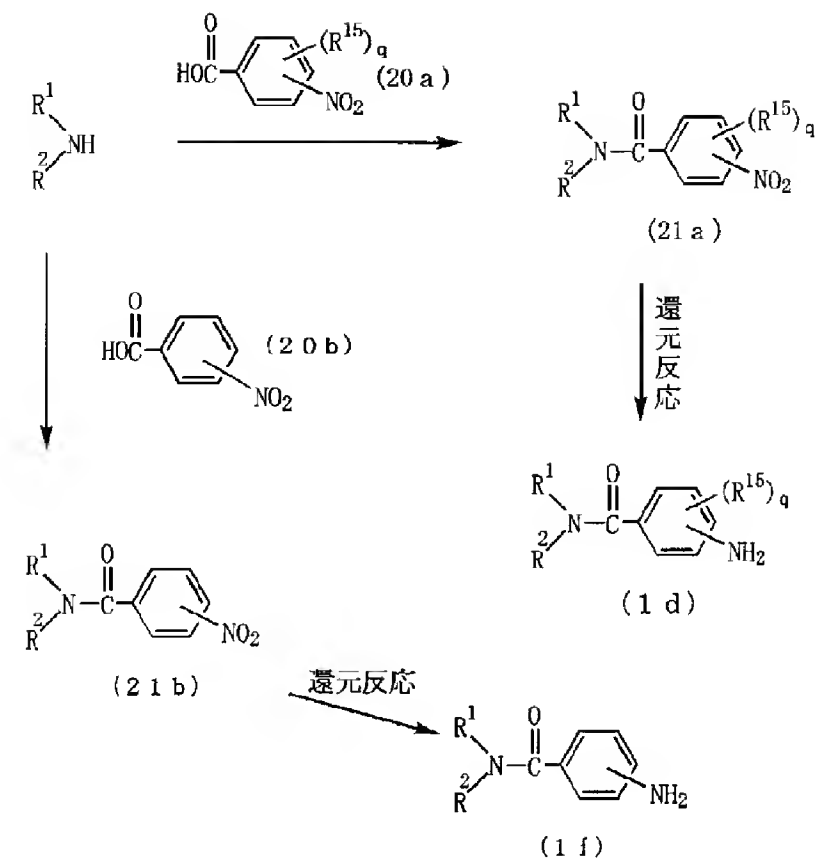
の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は、出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は、通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で終了する。また該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

【0202】また(2)の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0℃~室温付近、0.5~10時間程度反応を行うのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。

【0203】

【化55】

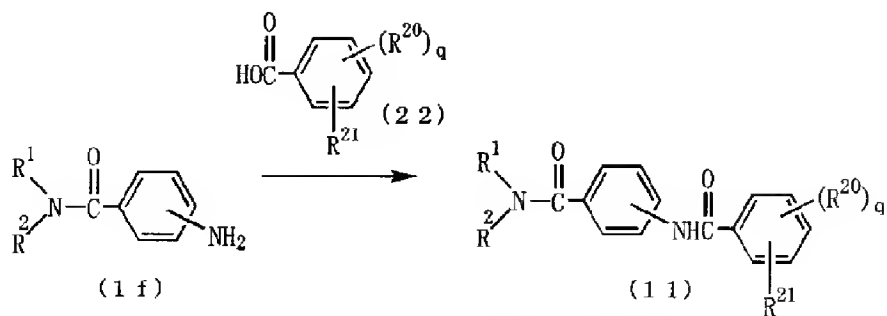
反応式-16



【0204】〔式中 R^1 、 R^2 、 R^{15} 及び q は前記に同じ。〕

化合物(2)と化合物(20a)又は化合物(20b)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

反応式-17



【0207】〔式中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、 R^{21} 及び q は前記に同じ。〕

化合物(1f)と化合物(22)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と

【0205】化合物(21a)及び化合物(21b)の還元反応は、前記反応式-15における化合物(19)の還元反応と同様の反応条件下に行われる。

【0206】

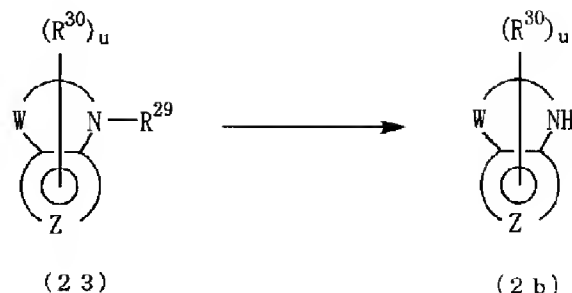
【化56】

同様の反応条件下に行われる。

【0208】

【化57】

反応式—18



【0209】〔式中
【0210】
【化58】



【0211】、 R^{30} 、 u 及び W は前記に同じ。 R^{29} はフェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基を示す。]

化合物(23)を化合物(2b)に導く反応は、適当な溶媒中化合物(23)に金属マグネシウムを作用させることにより行われる。ここで使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒類又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。金属マグネシウムの使用量は、化合物(23)に対して通常大過剰量、好ましくは5~20倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温~120℃付近、好ましくは室温~100℃付近にて好適に進行し、一般に1~15時間程度で該反応は完結する。

【0212】また化合物(23)を適当な溶媒中、硫酸等の酸の存在下に処理することによっても化合物(2b)が製造される。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類の他、上述のアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を挙げられることができる。酸の使用量は、化合物(23)に対して通常大過剰量とするのがよい。該反応は、通常室温~150℃、好ましくは50~120℃付近にて、一般に1~10時間程度にて終了する。該反応系内にはアニソール等を添加することにより反応は有利に進行する。

【0213】本発明の化合物(1)の内、酸性基を有す

る化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明の化合物(1)中、塩基性を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。之等の塩もまた遊離形態の化合物(1)と同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。尚、上記化合物(1)には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、之等も同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0214】上記各反応式に示される方法により得られる目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

【0215】かくして得られる有効成分化合物は、バソプレシン拮抗剤、オキシトシン拮抗剤及びバソプレシン作動剤として有効であり、該これら薬剤は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブ

ドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カリシウム、カオリン、結晶セルコース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルコース、セラック、メチルセルコース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例

えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0216】本発明の医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0217】本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0218】本発明医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当り、約0.6～50mg程度とするのが良い。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約10～1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0219】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明医薬製剤の製剤例を挙げ、次いで上記有効成分化合物の製造例を実施例として挙げ、更に有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0220】

製剤例1

| | |
|---------------------------------|--------|
| 1-(4-N-n-プロピルアミノ-2-クロロベンゾイル)- | |
| 5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2, 3, 4, 5- | |
| テトラヒドロ-1H-チエノ〔3, 2b〕アゼピン | 150 g |
| クエン酸 | 1.0 g |
| ラクトース | 33.5 g |
| リン酸二カルシウム | 70.0 g |
| プルロニックF-68 | 30.0 g |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 15.0 g |
| ポリビニルピロリドン | 15.0 g |
| ポリエチレングリコール(カルボワックス1500) | 4.5 g |
| ポリエチレングリコール(カルボワックス6000) | 45.0 g |
| コーンスターチ | 30.0 g |
| 乾燥ステアリン酸ナトリウム | 3.0 g |

乾燥ステアリン酸マグネシウム
エタノール

3.0g
適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0221】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール製溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0222】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0223】

製剤例2

1-メチル-4-(2-クロロ-4-(1-ピロリジニル)ベンゾイル)-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロ

[3, 2-b]アゼピン

5 g

ポリエチレングリコール(分子量: 4000)

0.3g

塩化ナトリウム

0.9g

ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート

0.4g

メタ重亜硫酸ナトリウム

0.1g

メチル-パラベン

0.18g

プロピル-パラベン

0.02g

注射用蒸留水

10.0ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0224】参考例1

2-クロロ-4-ニトロ安息香酸9.1gを塩化チオニル100mlに懸濁させ、この混合物を1時間加熱還流させた。反応物は濃縮して2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロリドを得た。5-メトキシカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 2-b]アゼピン7.8gをジクロロメタン200mlに溶かし、ピリジン14mlを加えて氷冷下、攪拌しながら、上記2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロリドのジクロロメタン50ml溶液を徐々に加えた。そのまま室温にて一晩攪拌した後、反応物を水に注ぎ込み、ジクロロメタンにて抽出した。炭酸ナトリウム上で乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=4: 1→1: 1)にて精製し、ジエチルエーテルにて結晶化させて1-(4'-ニトロ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ

[3, 2-b]アゼピン5.53gを得た。

【0225】性状: 白色粉末

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48-2.21 (4H, m), 2.61-2.97 (2H, m), 2.98-4.90 (3H, m), 3.74 (3H, s), 6.38-6.52 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=5.3Hz), 7.31-7.45 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=8.4Hz, J=2.1Hz), 8.19 (1H, d, J=2.1Hz)。

【0226】参考例2

6-ニトロニコチン酸1gをジクロロメタン20mlに懸濁し、オギザリクロリド1.3mlを加え3時間、加熱還流後、濃縮して6-ニトロニコチン酸クロリドを得た。N-アリル-4-クロロアニリン0.83gのジクロロメタン20ml溶液にピリジン2gを加え、先の6-ニトロニコチン酸クロリドを加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、0.1N塩酸水溶液で洗浄し、水洗後、硫酸マグネシウム上にて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)にて精製し、N-(4'-クロロフェニル)-1-プロベニルアミノ-(6'-ニトロ)ニコチンアミド1.2gを得た。

【0227】性状: 黄色油状。

【0228】参考例3

還元鉄9gに2N-塩酸30mlを加え、10分間放置後濾過し、水、アセトンにて順次洗浄後乾燥した。N-(4'-クロロフェニル)-1-プロペニルアミノ-(6'-ニトロ)ニコチンアミド9gに酢酸90mlを加え、80℃にて攪拌しながら、還元鉄を徐々に加えた。30分後反応液をセライト層にて濾過し、濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後、ジクロロメタンで抽出、水洗後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)にて精製後、ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結

晶して、N-(4'-クロロフェニル)-1-プロペニルアミノ-(6'-アミノ)ニコチンアミド2.4gを得た。

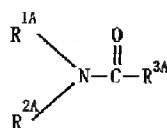
【0229】性状: 白色粉末

融点: 171~172.5℃。

【0230】適当な出発原料を用い、上記参考例1又は2と同様にして下記表1~表4に記載の各化合物を得た。

【0231】


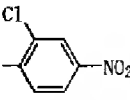

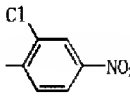
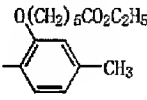
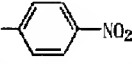
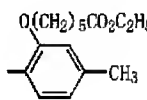
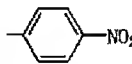
【表1】

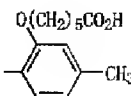
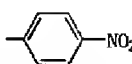
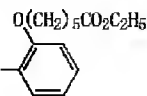
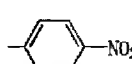
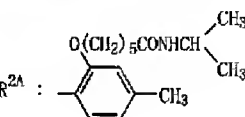
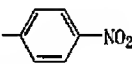
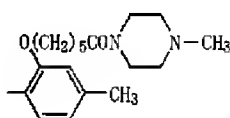
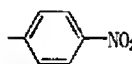


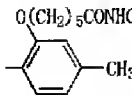
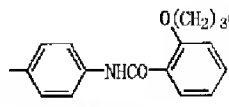
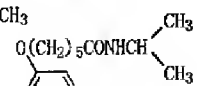
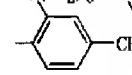
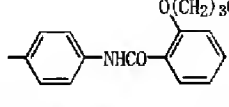
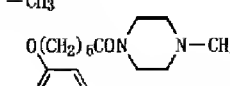
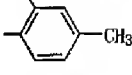
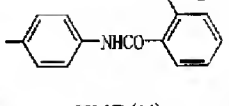
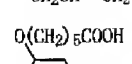

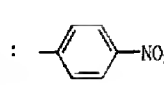
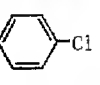
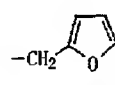
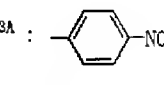
| | | |
|--|---|--|
| 参考例4の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^{2A} : $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_3$ | |
| R^{3A} : $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}))-$ | | |
| 結晶形: 淡黄色油状 | 形態: 遊離 | NMR (1) |
| 参考例5の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^{2A} : $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ | |
| R^{3A} : $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}))-$ | | |
| 結晶形: 白色粉末状 | 形態: 遊離 | NMR (2) |
| 参考例6の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} : $-\text{C}_6\text{H}_5$ | R^{3A} : $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})(\text{NO}_2)-$ |
| 結晶形: 黄色粉末状 | 形態: 遊離 | NMR (3) |

【0232】

【表2】

| | | |
|--|---|--|
| 参考例7の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| 結晶形 : 黄色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (4) |
| 参考例8の化合物 | | |
| R^{1A} : H | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| 結晶形 : 淡黄色粉末状 | 形態 : 遊離 | NMR (5) |
| 参考例9の化合物 | | |
| R^{1A} : H | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| 結晶形 : 黄色プリズム状 | 形態 : 遊離 | NMR (6) |
| 参考例10の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (7) |

| | | |
|--|---|----------|
| 参考例11の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | |
| R^{3A} :  | | |
| 結晶形 : 淡黄色プリズム状 | 形態 : 遊離 | NMR (8) |
| 参考例12の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^{2A} :  | |
| R^{3A} :  | | |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (9) |
| 参考例13の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | |
| R^{3A} :  | | |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (10) |
| 参考例14の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | |
| R^{3A} :  | | |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (11) |

| | | |
|--|--|---|
| 参考例15の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| |  | |
| | 結晶形：白色粉末状 | 形態：遊離 NMR (12) |
| 参考例16の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| |  | |
| | 結晶形：白色粉末状 | 形態：遊離 NMR (13) |
| 参考例17の化合物 | | |
| R^{1A} : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| |  | |
| | 形態：遊離 | NMR (14) |
| | 結晶形：淡黄色油状 | |
| 参考例18の化合物 | | |
| R^{1A} : $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| | 結晶形：黄色油状 | 形態：遊離 NMR (15) |
| 参考例19の化合物 | | |
| R^{1A} :  | R^{2A} :  | R^{3A} :  |
| | 結晶形：白色粉末状 | 形態：遊離 NMR (16) |

【0235】(1) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40-1.88 (6H, m), 2.18-2.50 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.74 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.66-3.95 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.04-4.22 (1H, m), 4.37 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.50-4.69 (1H, m), 5.02-5.19 (2H, m), 5.81-6.07 (1H, m), 6.48-6.62 (2H, m), 6.80-7.19 (3H, m), 7.28-7.55 (5H, m), 8.20 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 9.73 (1H, br s)。

【0236】(2) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.92 (6H, m), 2.09-2.27 (2H, m), 2.26 (3H, s),

2.39 (2H, quint, $J=6.2\text{Hz}$), 3.65-3.94 (2H, m), 3.73 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.95-4.23 (2H, m), 4.38 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.48-4.73 (1H, m), 5.00-5.18 (2H, m), 5.60-6.07 (2H, m), 6.50-6.70 (2H, m), 6.86-7.21 (3H, m), 7.28-7.60 (5H, m), 8.20 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 9.73 (1H, br s)。

【0237】(3) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.52 (3H, s), 7.06-7.38 (6H, m), 7.93 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

【0238】(4) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.47-4.60 (2H, m), 5.13-5.32 (2H, m), 5.85-6.11

(1H, m), 7.05-7.36 (6H, m), 7.92 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

【0239】(5) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 7.13-7.50 (3H, m), 7.53-7.70 (2H, m), 7.75-8.02 (2H, m), 8.19 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

(6) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.43-1.97 (6H, m), 2.26-2.40 (5H, m), 4.03-4.18 (4H, m), 6.72-6.87 (2H, m), 7.98-8.13 (2H, m), 8.28-8.43 (3H, m), 8.55 (1H, brs).

【0240】(7) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41-1.95 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.26-2.46 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.82-3.98 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.52-6.63 (2H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 7.36-7.50 (2H, m), 7.93-8.05 (2H, m).

【0241】(8) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.43-1.96 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.78-3.96 (2H, m), 6.53-6.68 (2H, m), 6.82-6.92 (1H, m), 7.38-7.53 (2H, m), 7.93-8.08 (2H, m).

【0242】(9) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41-1.93 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.36 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.71-3.93 (2H, m), 4.05-4.26 (3H, m), 4.53-4.68 (1H, m), 5.06-5.23 (2H, m), 5.83-6.05 (1H, m), 6.48-6.63 (2H, m), 6.82-6.93 (1H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.92-8.06 (2H, m).

【0243】(10) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.15 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.42-1.93 (6H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.77-3.98 (2H, m), 3.99-4.20 (1H, m), 5.37-5.61 (1H, m), 6.53-6.67 (2H, m), 6.83-

6.93 (1H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.92-8.06 (2H, m).

【0244】(11) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.41-1.88 (6H, m), 2.20-2.48 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.42-3.70 (4H, m), 3.78-4.00 (2H, m), 6.50-6.64 (2H, m), 6.79-6.90 (1H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.93-8.07 (2H, m).

【0245】(12) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.29 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.90 (6H, m), 2.18 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.39 (2H, quint, $J=6.1\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.77-4.21 (3H, m), 4.38 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.58-5.77 (1H, m), 6.52-6.67 (2H, m), 6.85-7.17 (3H, m), 7.28-7.51 (5H, m), 8.20 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 9.23 (1H, brs).

【0246】(13) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.40-1.90 (6H, m), 2.05-2.84 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.40-4.07 (8H, m), 4.38 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.51-6.68 (2H, m), 6.79-7.17 (3H, m), 7.23-7.57 (5H, m), 8.20 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 9.73 (1H, brs).

【0247】(14) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.41-1.92 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.20-2.48 (4H, m), 3.62-3.94 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.07-4.69 (4H, m), 4.90-5.63 (3H, m), 5.82-6.07 (1H, m), 6.48-6.67 (2H, m), 6.85-7.20 (3H, m), 7.28-7.55 (5H, m), 8.12-8.25 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

【0248】(15) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δppm : 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.67 (2H, sex, $J=7.4\text{Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 7.33-7.61 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=$

8.7 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.5 Hz, J=4.7 Hz)。

【0249】(16) $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.05 (2H, s), 6.20-6.35 (1H, m), 6.32 (1H, dd, J=1.8 Hz, J=3.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J=0.9 Hz, J=1.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.8 Hz)。

【0250】参考例20

適当な出発原料を用い、参考例3と同様にして以下の化合物を得た。

【0251】2-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)アニリン

性状: 淡褐色針状

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.65-4.02 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.60-6.87 (4H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 7.97-8.13 (2H, m)。

【0252】2-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-メチルアニリン

性状: 淡褐色油状

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.42-1.97 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.93-4.26 (4H, m), 6.56-6.76 (3H, m)。

【0253】実施例1

2-クロロ-4-ピロリジル安息香酸1.96 gの塩化チオニル10 ml 溶液を室温下一夜攪拌した。塩化チオニルを減圧留去し、更に脱水塩化メチレンで3回共沸留去後、塩化メチレン20 ml 溶液とした。これを5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]アゼピン800 mg 及びピリジン10 ml の塩化メチレン30 ml 溶液に加え、室温下20分攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をクロロホルム/ジイソプロピルエーテルにて再結晶を行い、4-(2-クロロ-4-ピロリジルベンゾイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]アゼピン1.7 gを得た。

【0254】性状: 淡黄色粉末

融点: 147.5~149.0℃。

【0255】実施例2

4-(3, 5-ジクロロベンゾイル)アミノ安息香酸

0.94 gの塩化チオニル10 ml 溶液を1.5時間還流攪拌した。塩化チオニルを留去後、脱水塩化メチレンで3回共沸し、塩化メチレン10 ml 溶液とした。これをN-メチルアニリン1 g、トリエチルアミン0.47 ml の塩化メチレン10 ml 溶液に滴下し、室温下16時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エタノール/水で再結晶を行い、4-(3, 5-ジクロロベンゾイル)アミノ-N-メチル-N-フェニルベンズアミド0.33 gを得た。

【0256】性状: 無色板状

融点: 214.5~215.0℃。

【0257】実施例3

1-(4'-(N-n-プロピル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-ヒドロキシカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 2b]アゼピン2.0 gを、ジクロロメタン50 ml に溶かし、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド1.51 g、ジイソプロピルエチルアミン2.1 ml を順に加えた。そのまま30分攪拌した後、イソプロピルアミン0.5 ml を加え、室温にて一晩攪拌した。反応物を水に注ぎ込み、ジクロロメタンにて抽出し、炭酸ナトリウム上で乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1→1:1)にて精製し、1-(4'-(N-n-プロピル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-イソプロピルアミノカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 2b]アゼピン0.7 gを得た。

【0258】性状: 無色油状

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.76-3.93 (32H, m), 5.30-7.46 (6H, m)。

【0259】実施例4

4-(3, 5-ジクロロベンゾイル)アミノ-N-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-N-フェニルベンズアミド2.46 gのメタノール30 ml 溶液に濃塩酸2 ml を加え、室温で一晩攪拌した。氷水、次いで飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とした。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エタノールで再結晶を行い、4-(3, 5-ジクロロベンゾイル)アミノ-N-(3-アミノプロピル)-N-フェニルベンズアミド2.87 gを得た。

【0260】性状: 無色針状晶

融点: 191-192℃。

【0261】適当な出発原料を用い、実施例4と同様にして後記実施例15~17、39、40、42、47、48、51~53、68、109、110及び128の

化合物を得た。

【0262】実施例5

1-(2-クロロ-4-(N-n-プロピル-N-ベンジルオキシカルボニル)-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔2,3-b〕アゼピン1.79gの酢酸20ml溶液に5%-パラジウム/炭素170mgを加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。パラジウムを汙別し、汙液に酢酸エチルを加え、これを飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール=50：1）により精製し、1-(2-クロロ-4-n-プロピルアミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド〔2,3-b〕アゼピン1.12gを得た。

【0263】性状：淡黄色不定形

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.56 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.66-2.10 (4H, m), 2.73-3.08及び3.35-4.25 (全7H, m), 6.24 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 6.81-7.11 (2H, m), 7.36-7.55 (1H, m), 8.06 (1H, brs)。

【0264】適当な出発原料を用い、実施例5と同様にして後記実施例15~17、39、40、42、47、48、51~53及び126の化合物を得た。

【0265】実施例6

1-(4'-ニトロ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン5.53gと塩化第2スズ・2水和物12.2gをエタノール中混合し8時間加熱還流した。反応物を濃縮し、6N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後ジクロロメタンで抽出した。炭酸ナトリウム上で乾燥させた後濃縮して、1-(4'-アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン6gを得た。性状：橙色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48-2.18 (5H, m), 2.58-2.99 (2H, m), 3.23-4.03 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.34 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

【0266】適当な出発原料を用い、実施例6と同様にして後記実施例39、40、42、47、48及び51

~53の化合物を得た。

【0267】実施例7

1-(4'-(N-n-プロピル-N-tertブトキシカルボニル)アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン2.2gをテトラヒドロフラン50mlに溶かし、水10ml及び水酸化リチウム・1水和物0.25gを加え、室温にて一晩攪拌した。反応物に5%クエン酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルにて抽出し、硫酸カルシウム上で乾燥させて、1-(4'-(N-n-プロピル-N-tertブトキシカルボニル)アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-カルボキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン2.0gを得た。

【0268】性状：無色油状

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.76-2.19 (20H, m), 2.60-3.02 (2H, m), 3.15-4.48 (4H, m), 6.40-7.53 (5H, m)。

【0269】適当な出発原料を用い、実施例7と同様にして後記実施例36、38及び120の化合物を得た。

【0270】実施例8

1-(4'-アミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン6.0gをトルエン100mlに溶かし、ジ-tertブチルジカーボナート17.3gを加えて、4時間加熱還流させた。反応物は濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→2：1）にて精製し、1-(4'-tertブトキシカルボニルアミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン6.4gを得た。

【0271】性状：無色油状

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (9H, s), 1.55-2.18 (5H, m), 2.57-2.98 (2H, m), 3.25-4.78 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.05-7.25 (3H, m)。

【0272】適当な出発原料を用い、実施例8と同様にして後記実施例56、101、128及び129の化合物を得た。

【0273】実施例9

1-(4'-tertブトキシカルボニルアミノ-2'-クロロベンゾイル)-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン4.6gをジメチルスルホキシド100ml

1に溶かし、室温にて水酸化ナトリウム粉末0.77g及び活化n-プロピル1.4mlを加え、室温にて一晩撹拌した。反応物を水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出し、炭酸ナトリウム上で乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：1）にて精製し、1-（4'-（N-n-プロピル-N-tert-ブトキシカルボニル）アミノ-2'-クロロベンゾイル）-5-メトキシカルボニルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チエノ〔3,2b〕アゼピン2.2gを得た。

【0274】性状：無色油状

$^1\text{H-NMR}$ （200MHz, CDCl_3 ） δ ppm：0.87-2.18（19H, m）, 2.59-3.00（2H, m）, 3.21-4.25（7H, m）, 6.38-7.42（6H, m）。

【0275】適当な出発原料を用い、実施例9と同様にして後記実施例11、15～30、35～40、42～44、47、48、50～58、60～125及び129の化合物を得た。

【0276】実施例10

N-（4'-クロロフェニル）-1-プロペニルアミノ-（6'-アミノ）ニコチンアミド0.4gのピリジン4ml溶液に氷冷撹拌下o-トルオイルクロリド0.28gを加え、室温にて2時間撹拌した。反応後、混合物に0.1N塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、水洗後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製後、ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、N-（4'-クロロフェニル）-1-プロペニルアミノ-〔6'-（2-メチルベンゾイル）-アミノ〕ニコチンアミド0.3gを得た。

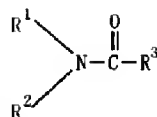
【0277】性状：白色粉末

融点：130～132℃。

【0278】適当な出発原料を用い、実施例1～3又は実施例10と同様にして下記表5～表34に記載の各化合物を得た。

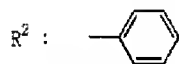
【0279】

【表5】

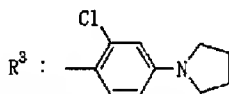


実施例11の化合物

R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



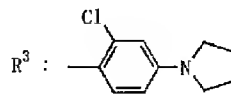
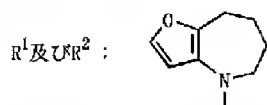
結晶形：無色不定形



形態：遊離

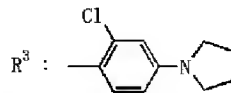
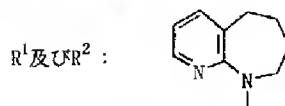
NMR(2)

実施例12の化合物



結晶形：淡黄色粉末状 形態：遊離 融点：147.5-149.0℃
再結晶溶媒：クロロホルム-ジイソプロピルエーテル

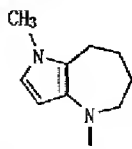
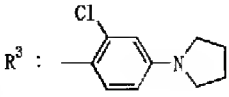
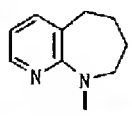
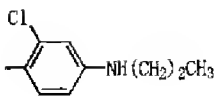
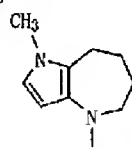
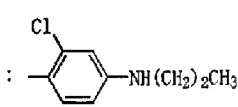
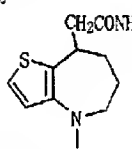
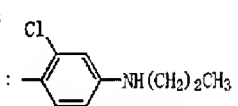
実施例13の化合物


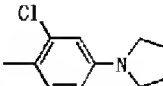

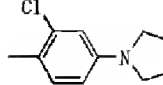

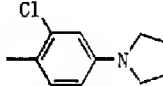

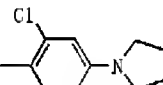


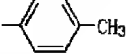
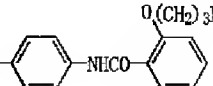
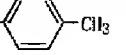
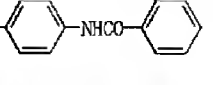
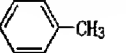
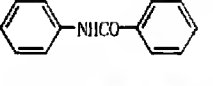
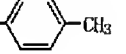
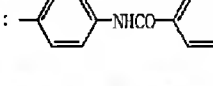
結晶形：白色粉末状 形態：遊離 融点：200.4-201.8℃
再結晶溶媒：クロロホルム-ジイソプロピルエーテル

【0280】

【表6】

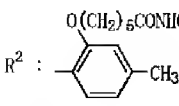
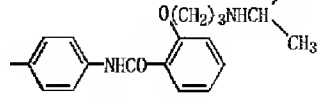
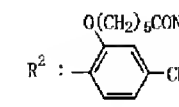
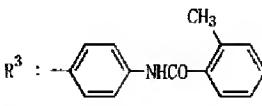
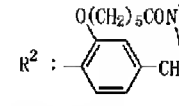
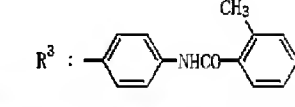
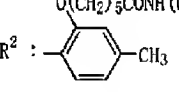
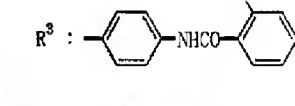
| | |
|----------------------------|--|
| 実施例14の化合物 | |
| R^1 及び R^2 : |  |
| | R^3 :  |
| 結晶形 : 白色粉末状 | 融点 : 156.4-158.3℃ |
| 再結晶溶媒 : クロロホルム-ジイソプロピルエーテル | |
| 実施例15の化合物 | |
| R^1 及び R^2 : |  |
| | R^3 :  |
| 結晶形 : 淡黄色不定形 | 形態 : 遊離 |
| | NMR (23) |
| 実施例16の化合物 | |
| R^1 及び R^2 : |  |
| | R^3 :  |
| 結晶形 : 淡ベージュ粉末状 | 融点 : 129.3-130.3℃ |
| 再結晶溶媒 : クロロホルム-ジエチルエーテル | |
| | 形態 : 遊離 |
| 実施例17の化合物 | |
| R^1 及び R^2 : |  |
| | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色不定形 | NMR (43) |
| | 形態 : 遊離 |


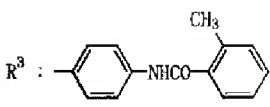


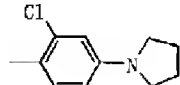

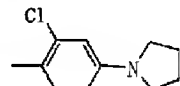
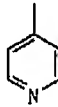
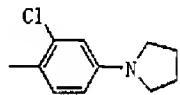
| | |
|--|--|
| 実施例18の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  融点: 141-144℃ 再結晶溶媒: ジエチルエーテル 結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 遊離 |
| 実施例19の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  融点: 92-94℃ 再結晶溶媒: ジエチルエーテル 結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離 |
| 実施例20の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  融点: 61-63℃ 再結晶溶媒: ジエチルエーテル 結晶形: 茶褐色粉末状 形態: 遊離 |
| 実施例21の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  融点: 129-130℃ 再結晶溶媒: ジエチルエーテル 結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離 |

| | |
|---|--|
| 実施例22の化合物 | |
| $R^1 : -CH_3$ $R^2 : $  | $R^3 : $  $O(CH_2)_3N(CH_2)_2OH$ |
| $O(CH_2)_5CONHCH(CH_3)_2$ | $O(CH_2)_3N(CH_2)_2OH$ |
| 結晶形：淡黄色油状 | 形態：遊離 NMR (3) |
| 実施例23の化合物 | |
| $R^1 : -CH_3$ $R^2 : $  | $R^3 : $  $O(CH_2)_3N(CH_2)_2OH$ |
| $O(CH_2)_5CON(CH_2CH_2)_2NCH_3$ | $O(CH_2)_3N(CH_2)_2OH$ |
| 結晶形：淡黄色油状 | 形態：遊離 NMR (4) |
| 実施例24の化合物 | |
| $R^1 : -CH_3$ $R^2 : $  | $R^3 : $  $O(CH_2)_3NHCH(CH_3)_2$ |
| $O(CH_2)_5CONHCH(CH_3)_2$ | $O(CH_2)_3NHCH(CH_3)_2$ |
| 結晶形：白色粉末状 | 形態：遊離 NMR (5) |
| 実施例25の化合物 | |
| $R^1 : -CH_3$ $R^2 : $  | $R^3 : $  $O(CH_2)_3NHC_2H_5$ |
| $O(CH_2)_5CON(CH_2CH_2)_2NCH_3$ | $O(CH_2)_3NHC_2H_5$ |
| 結晶形：淡黄色粉末状 | 形態：遊離 NMR (6) |

【0283】

【表9】

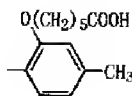
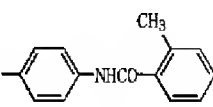

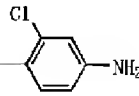

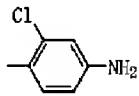

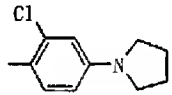
| | | |
|---|---|--|
| 実施例 2 6 の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^2 :  | R^3 :  |
| | 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 NMR (7) |
| 実施例 2 7 の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^2 :  | R^3 :  |
| | 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 NMR (8) |
| 実施例 2 8 の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^2 :  | R^3 :  |
| | 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 NMR (9) |
| 実施例 2 9 の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^2 :  | R^3 :  |
| | 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 NMR (10) |

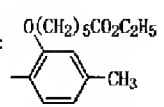
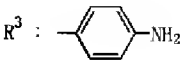
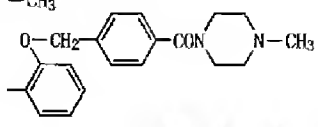
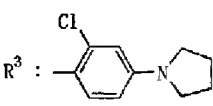
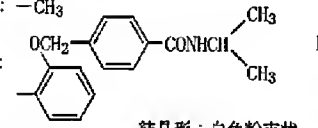
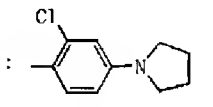
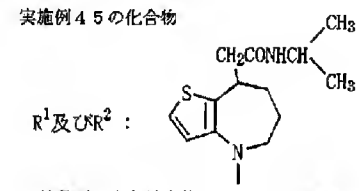
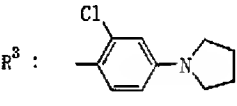
| | | |
|---|---|--|
| 実施例30の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ |  | R^3 :  |
| R^2 :  | 結晶形：淡黄色油状 | 形態：遊離 NMR (11) |
| 実施例31の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 融点：140-142℃ | | |
| 結晶形：白色粉末状 形態：遊離 再結晶溶媒：ジエチルエーテル | | |
| 実施例32の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 融点：132-136℃ | | |
| 結晶形：淡黄色粉末状 形態：遊離 再結晶溶媒：ジエチルエーテル | | |
| 実施例33の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 融点：164-167℃ | | |
| 結晶形：黄色粉末状 形態：遊離 再結晶溶媒：ジエチルエーテル | | |

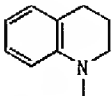
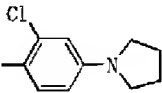

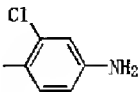

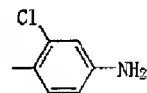
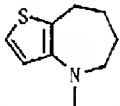
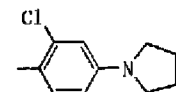
【0285】


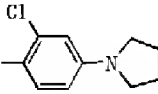
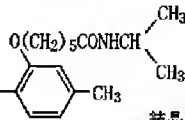
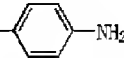
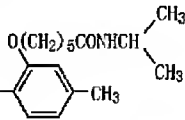
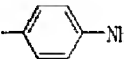
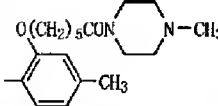
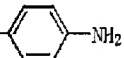
【表11】

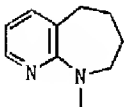
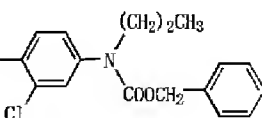
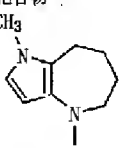
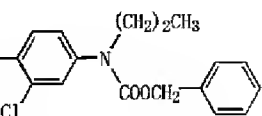
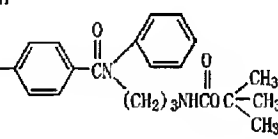
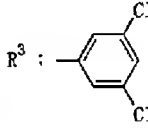
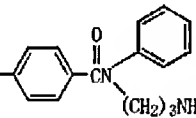
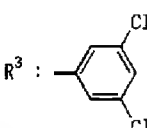
| | | |
|---|---------|----------|
| 実施例34の化合物 | | |
| R^1 : H | | |
| R^2 : | R^3 : | |
| 結晶形 : 淡黄色粉末状 | 形態 : 遊離 | NMR (12) |
| 実施例35の化合物 | | |
| R^1 : CH ₃ | | |
| R^2 : | R^3 : | |
| 結晶形 : 淡黄色粉末状 | 形態 : 遊離 | NMR (13) |
| 実施例36の化合物 | | |
| R^1 : CH ₃ | | |
| R^2 : | R^3 : | |
| 結晶形 : 淡黄色粉末状 | 形態 : 遊離 | NMR (14) |
| 実施例37の化合物 | | |
| R^1 : -CH ₂ CH=CH ₂ | | |
| R^2 : | R^3 : | |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (15) |

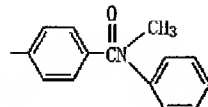
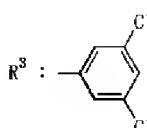
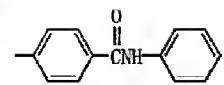
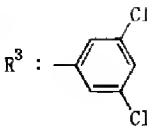
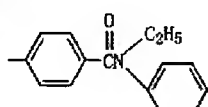
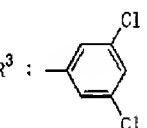
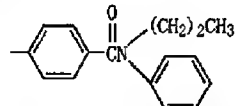
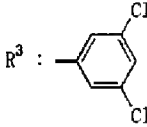
| | |
|--|--|
| 実施例38の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  結晶形 : 橙色油状 形態 : 遊離 NMR (16) |
| 実施例39の化合物 | |
| R^1 : CH_3 R^2 :  | R^3 :  結晶形 : 淡黄色粉末状 形態 : 遊離 NMR (17) |
| 実施例40の化合物 | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ R^2 :  | R^3 :  結晶形 : 白色粉末状 融点 : $76-78^\circ\text{C}$ 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル 形態 : 遊離 |
| 実施例41の化合物 | |
| R^1 : H R^2 :  | R^3 :  結晶形 : 淡黄色粉末状 形態 : 遊離 NMR (18) |

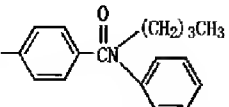
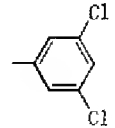
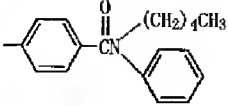
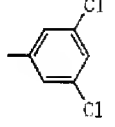
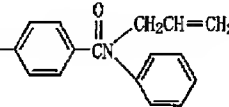
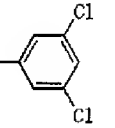
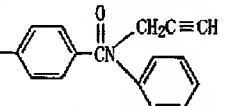
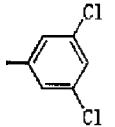
| | |
|--|--|
| <p>実施例42の化合物</p> <p>R^1 : CH_3</p> <p>R^2 : </p> <p>R^3 : </p> <p>結晶形：黄色油状 形態：遊離 NMR (19)</p> | |
| <p>実施例43の化合物</p> <p>R^1 : $-\text{CH}_3$</p> <p>R^2 : </p> <p>R^3 : </p> <p>結晶形：淡黄色粉末状 形態：遊離 NMR (1)</p> | |
| <p>実施例44の化合物</p> <p>R^1 : $-\text{CH}_3$</p> <p>R^2 : </p> <p>R^3 : </p> <p>結晶形：白色粉末状 融点：220-223℃</p> <p>再結晶溶媒：ジエチルエーテル 形態：遊離</p> | |
| <p>実施例45の化合物</p> <p>R^1及R^2 : </p> <p>R^3 : </p> <p>結晶形：白色粉末状 融点：187-188℃</p> <p>再結晶溶媒：ジエチルエーテル 形態：遊離</p> | |

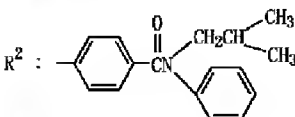
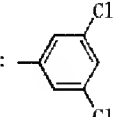
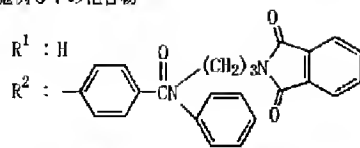
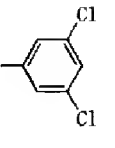
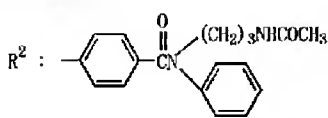
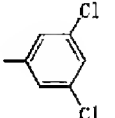
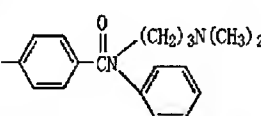
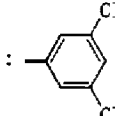
| | | |
|---|---|--|
| 実施例46の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 淡黄色粉末状 | 融点 : 147-149℃ | |
| 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル | 形態 : 遊離 | |
| 実施例47の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_3$ | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 白色粉末状 | 融点 : 130-131℃ | |
| 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル | 形態 : 遊離 | |
| 実施例48の化合物 | | |
| R^1 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 白色粉末状 | 融点 : 80-82℃ | |
| 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル | 形態 : 遊離 | |
| 実施例49の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 白色粉末状 | 融点 : 230-234℃ | |
| 再結晶溶媒 : ジエチルエーテル | 形態 : 遊離 | |

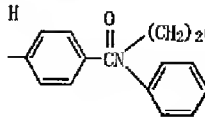
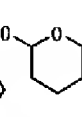
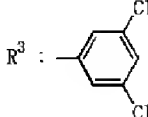
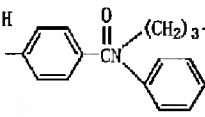
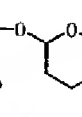
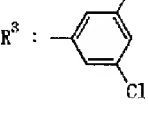
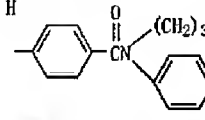
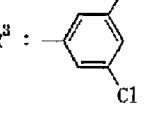
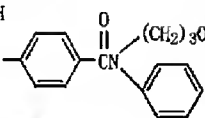
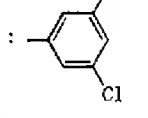
| | | |
|----------------------|---|--|
| 実施例 50 の化合物 | | |
| $R^1 : -CH_3$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：白色粉末状 | 融点：125-128℃ | |
| 再結晶溶媒：ジエチルエーテル | 形態：遊離 | |
| 実施例 51 の化合物 | | |
| $R^1 : -CH_2CH=CH_2$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| | 結晶形：橙色油状 | 形態：遊離 NMR (20) |
| 実施例 52 の化合物 | | |
| $R^1 : -CH_3$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：淡黄色油状 | 形態：遊離 | NMR (21) |
| 実施例 53 の化合物 | | |
| $R^1 : -CH_3$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：淡黄色油状 | 形態：遊離 | NMR (22) |


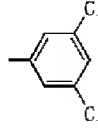

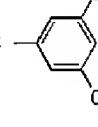

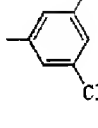

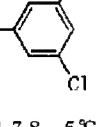
| | | |
|------------------|---|--|
| 実施例54の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (24) |
| 実施例55の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (25) |
| 実施例56の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| | 形態 : 遊離 | NMR (26) |
| | 結晶形 : 無色不定形 | |
| 実施例57の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色針状 | 融点 : 191-192℃ | |
| 再結晶溶媒 : エタノール | 形態 : 遊離 | |


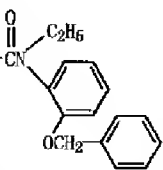
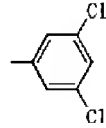

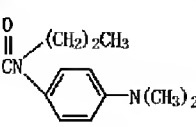
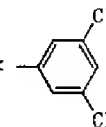

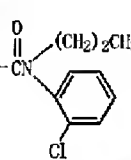
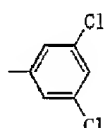

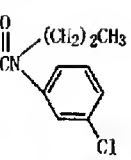
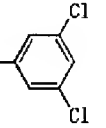
| | | |
|-----------------|---|--|
| 実施例58の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色板状 | 融点 : 214.5-215.0℃ | |
| 再結晶溶媒 : エタノール-水 | 形態 : 遊離 | |
| 実施例59の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 融点 : 300℃以上(分解) | 形態 : 遊離 | NMR (27) |
| 結晶形 : 白色粉末状 | | |
| 実施例60の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (28) |
| 実施例61の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (29) |

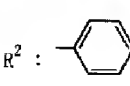
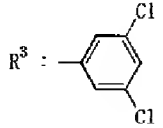
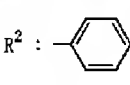
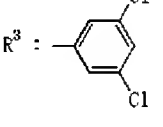
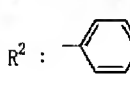
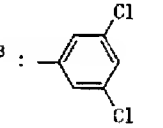
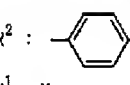
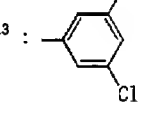
| | | |
|---------------|---|--|
| 実施例62の化合物 | | |
| $R^1 : H$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：無色針状 | 再結晶溶媒：エタノール-水 | 融点：206-207℃ 形態：遊離 |
| 実施例63の化合物 | | |
| $R^1 : H$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 融点：300℃以上(分解) | 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 NMR (30) |
| 実施例64の化合物 | | |
| $R^1 : H$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：無色板状 | 再結晶溶媒：エタノール | 融点：187.0-187.5℃ 形態：遊離 |
| 実施例65の化合物 | | |
| $R^1 : H$ | $R^2 :$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：無色不定形 | 再結晶溶媒：エタノール | 融点：187.0-187.5℃ 形態：遊離 NMR (31) |


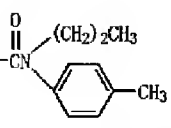
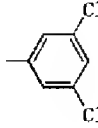

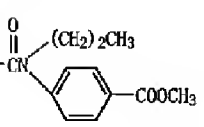
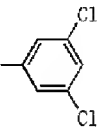

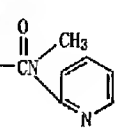
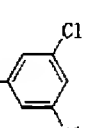

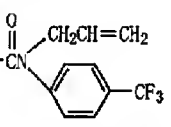
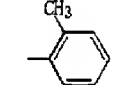
| | | |
|-------------|---|--|
| 実施例66の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形：無色針状 | 融点：182.0-183.0℃ | |
| 再結晶溶媒：エタノール | 形態：遊離 | |
| 実施例67の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 形態：遊離 | 融点：232.5-233.0℃ | |
| 結晶形：無色針状 | 再結晶溶媒：ジオキサン | |
| 実施例68の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (32) |
| 実施例69の化合物 | | |
| R^1 : H | R^2 :  | R^3 :  |
| 形態：酢酸塩 | 融点：207.5-208.5℃ | |
| 結晶形：無色プリズム状 | 再結晶溶媒：エタノール | |

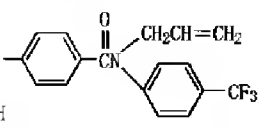

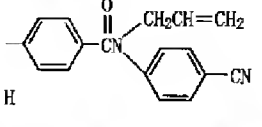

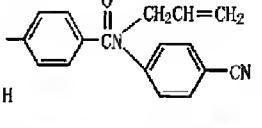

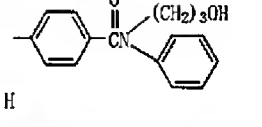
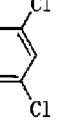
| | | |
|--|---|--|
| 実施例 70 の化合物 | | |
| $R^1 : H$ $R^2 :$  | $(CH_2)_{20}$  | $R^3 :$  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (33) |
| 実施例 71 の化合物 | | |
| $R^1 : H$ $R^2 :$  | $(CH_2)_3-O-$  | $R^3 :$  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色板状 | 融点：168.5-169.5℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例 72 の化合物 | | |
| $R^1 : H$ $R^2 :$  | $(CH_2)_9COOC_2H_5$ | $R^3 :$  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色プリズム状 | 融点：140.0-141.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例 73 の化合物 | | |
| $R^1 : H$ $R^2 :$  | $(CH_2)_9OCOCH_3$ | $R^3 :$  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色針状 | 融点：166.0-166.5℃ 再結晶溶媒：エタノール | |

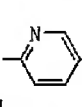
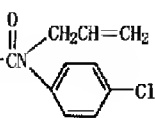

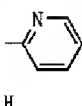
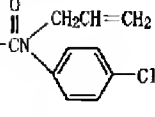

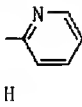
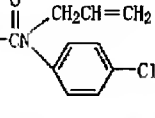
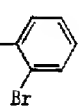
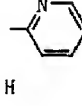
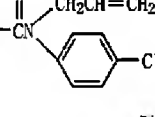

| | |
|--|--|
| 実施例74の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色プリズム状 | 融点：205.5-206.5℃ 再結晶溶媒：ジオキサン |
| 実施例75の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色柱状 | 融点：192.0-193.0℃ 再結晶溶媒：エタノール |
| 実施例76の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色プリズム状 | 融点：166.5-167.5℃ 再結晶溶媒：エタノール |
| 実施例77の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色針状 | 融点：178.0-178.5℃ 再結晶溶媒：エタノール |

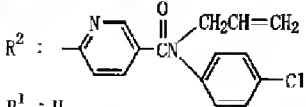
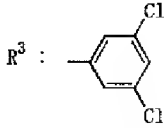
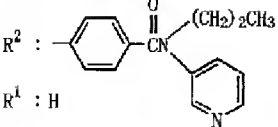
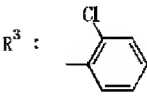
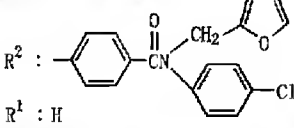
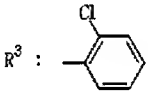
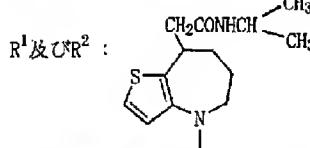
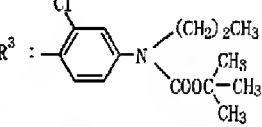
| | | |
|--|---|--|
| 実施例78の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  NMR (34) |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | |
| 実施例79の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色プリズム状 | 融点：210.5-211.5℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例80の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色プリズム状 | 融点：236.0-237.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例81の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色板状 | 融点：202.0-203.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |


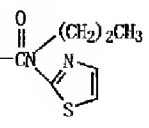


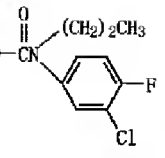


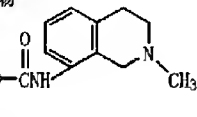


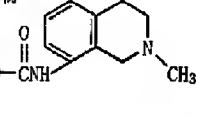

| | |
|--|--|
| 実施例 8 2 の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：淡黄色プリズム状 | 融点：208.0-209.0℃ 再結晶溶媒：エタノール |
| 実施例 8 3 の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色プリズム状 | 融点：187.5-188.5℃ 再結晶溶媒：エタノール |
| 実施例 8 4 の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色針状 | 融点：223.0-225.0℃ 再結晶溶媒：エタノール |
| 実施例 8 5 の化合物 | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色プリズム状 | 融点：203.0-204.0℃ 再結晶溶媒：エタノール |

| | | |
|--|---|--|
| 実施例86の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色柱状 | 融点：214.0-215.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例87の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (35) |
| 実施例88の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 形態：遊離 結晶形：無色板状 | 融点：225.5-227.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |
| 実施例89の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (36) |

| | | |
|--|--|----------|
| 実施例90の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  | |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (37) |
| 実施例91の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  | |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (39) |
| 実施例92の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  | |
| 結晶形：淡黄色不定形 | 形態：遊離 | NMR (39) |
| 実施例93の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H | R^3 :  | |
| 形態：遊離 | 融点：172-173℃ | |
| 結晶形：無色柱状 | 再結晶溶媒：エタノール | |

| | |
|---|---|
| <p>実施例94の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  R^1 : H </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：130-132℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル</p> | <p>実施例95の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  R^1 : H </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：無色不定形 NMR (40)</p> |
| <p>実施例96の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  R^1 : H </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：無色不定形 形態：遊離 NMR (41)</p> | <p>実施例97の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  R^1 : H </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：154.0-156.5℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル</p> |

| | |
|--|---|
| <p>実施例98の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  <p>R^1 : H</p> </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：136.5-138.5℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル</p> | <p>実施例99の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  <p>R^1 : H</p> </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：無色不定形 形態：遊離 NMR (42)</p> |
| <p>実施例100の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^2 :  <p>R^1 : H</p> </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：174-175℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル</p> | <p>実施例101の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> R^1 及び R^2 :  </div> <div style="text-align: center;"> R^3 :  </div> </div> <p>結晶形：無色油状 形態：遊離 NMR (44)</p> |

| | | |
|--|---|--|
| 実施例102の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色不定形 | 形態：遊離 | NMR (45) |
| 実施例103の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色プリズム状 | 融点：161-163℃ | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル | |
| 実施例104の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色針状 | 融点：195.0-198.0℃(分解) | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル | |
| 実施例105の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色プリズム状 | 融点：224.0-227.0℃(分解) | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：エタノール | |

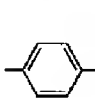
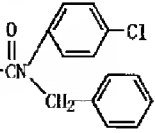


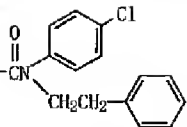


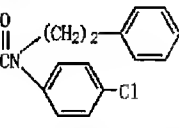
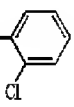

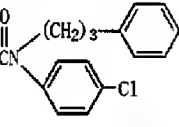

【0303】

【表29】

| | | |
|------------------|--|--|
| 実施例 1 0 6 の化合物 | $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$ | $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ |
| $R^1 : \text{H}$ | | |
| 結晶形 : 淡黄色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (46) |
| 実施例 1 0 7 の化合物 | $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{array}$ | $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ |
| $R^1 : \text{H}$ | | |
| 結晶形 : 無色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (47) |
| 実施例 1 0 8 の化合物 | $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{array}$ | $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ |
| $R^1 : \text{H}$ | | |
| 結晶形 : 無色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (48) |
| 実施例 1 0 9 の化合物 | $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_3$ |
| $R^1 : \text{H}$ | | |
| 結晶形 : 無色不定形 | 形態 : 遊離 | NMR (49) |

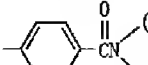
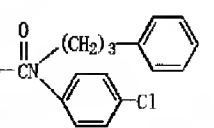
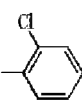
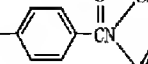

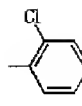
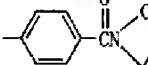
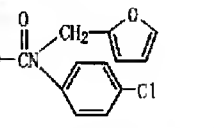
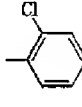
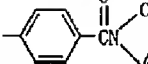
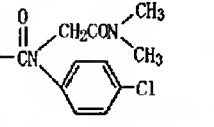
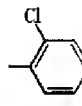
【 0 3 0 4 】

【 表 3 0 】

| | | |
|--|---|--|
| 実施例110の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (50) |
| 実施例111の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色粉末状 | 融点：134-136℃ | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル | |
| 実施例112の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色粉末状 | 融点：142-143℃ | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル | |
| 実施例113の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色粉末状 | 融点：169-171℃ | |
| 形態：遊離 | 再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン | |

【0305】


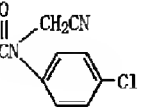


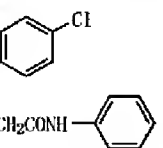


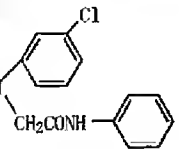


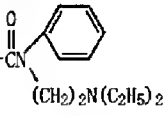
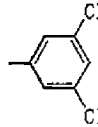
【表31】

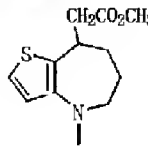
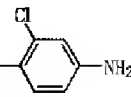
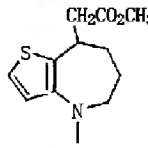
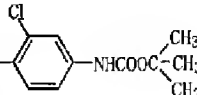
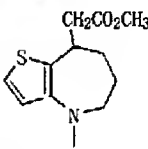
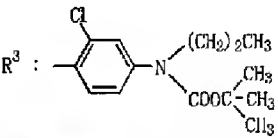
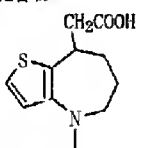
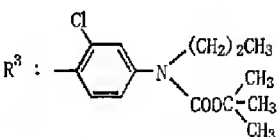
| | | |
|--|---|--|
| 実施例114の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色粉末状 形態：遊離 | 再結晶溶媒：ジエチルエーテル—ジクロロメタン | 融点：160—161℃ |
| 実施例115の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 形態：遊離 | NMR(51) | |
| 実施例116の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：白色粉末状 形態：遊離 | 再結晶溶媒：n-ヘキサン—酢酸エチル | 融点：174—175℃ |
| 実施例117の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 形態：遊離 | NMR(52) | |

| | |
|--|--|
| <p>実施例118の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{OCH}_3 \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{matrix}$ <p>$R^1 : \text{H}$</p> </div> <div style="text-align: center;"> $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 形態：遊離 融点：172-173℃</p> | |
| <p>実施例119の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{---} \text{CH}_2\text{COOCH}_3 \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{matrix}$ <p>$R^1 : \text{H}$</p> </div> <div style="text-align: center;"> $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：199-204℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル</p> | |
| <p>実施例120の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{---} \text{CH}_2\text{COOH} \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl} \end{matrix}$ <p>$R^1 : \text{H}$</p> </div> <div style="text-align: center;"> $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ </div> </div> <p>結晶形：白色粉末状 融点：206-209℃ 形態：遊離 再結晶溶媒：n-ヘキサン-エタノール</p> | |
| <p>実施例121の化合物</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $R^2 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{matrix} \text{---} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2) \end{matrix}$ <p>$R^1 : \text{H}$</p> </div> <div style="text-align: center;"> $R^3 : \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ </div> </div> <p>結晶形：無色不定形 形態：遊離 NMR (53)</p> | |

【0307】

【表33】

| | | |
|--|---|--|
| 実施例122の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色不定形 | 形態：遊離 | NMR (54) |
| 実施例123の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：淡黄色不定形 | 形態：遊離 | NMR (55) |
| 実施例124の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：淡黄色不定形 | 形態：遊離 | NMR (56) |
| 実施例125の化合物 | | |
| R^2 :  R^1 : H |  | R^3 :  |
| 結晶形：無色板状 形態：遊離 | 融点：166.0-167.0℃ 再結晶溶媒：エタノール | |

| | | |
|------------------|---|--|
| 実施例126の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 橙色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (57) |
| 実施例127の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (58) |
| 実施例128の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (59) |
| 実施例129の化合物 | | |
| R^1 及び R^2 : |  | R^3 :  |
| 結晶形 : 無色油状 | 形態 : 遊離 | NMR (60) |

【0309】(1) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78-2.06 (4H, m), 2.23-2.62 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.03-3.96 (8H, m), 3.39 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.98-6.13 (1H, m), 6.25-6.35 (1H, m), 6.72-7.23 (4H, m), 7.38-7.56 (4H, m)。

【0310】(2) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.83-2.07 (4H, m), 3.04-3.28 (4H, m), 4.38-4.57 (2H, m), 5.08-5.28 (2H, m), 5.84-6.08 (1H, m), 6.11-6.22 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.02-7.28 (5H, m)。

【0311】(3) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.33-2.98 (18H, m),

2.21 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.53 (4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.70-4.13 (3H, m), 4.25 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.85-6.03 (1H, m), 6.52-6.67 (2H, m), 6.83-7.14 (3H, m), 7.25-7.54 (5H, m), 8.16 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 9.88 (1H, brs)。

【0312】(4) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43-2.83 (28H, m), 3.32 (3H, s), 3.36-4.37 (12H, m), 6.50-6.66 (2H, m), 6.78-7.14 (4H, m), 7.28-7.56 (5H, m), 8.18 (1H, dd, $J=7.8$, 1.8Hz), 9.87 (1H, brs)。

【0313】(5) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.88 (8H, m), 2.02

-2.30 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.00-4.17 (4H, m), 4.27 (4H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.67-5.84 (1H, m), 6.53-6.18 (2H, m), 6.85-7.15 (3H, m), 7.29-7.58 (5H, m), 8.23 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs)。

【0314】(6) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.08 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.42-1.92 (7H, m), 2.02-2.45 (12H, m), 2.64 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.38-3.68 (4H, m), 3.76-4.00 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.49-6.67 (2H, m), 6.77-6.90 (1H, m), 6.98-7.16 (2H, m), 7.27-7.53 (5H, m), 8.22 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 10.02 (1H, brs)。

【0315】(7) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 0.96-1.22 (12H, m), 1.37-1.88 (7H, m), 2.00-2.32 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.70-2.91 (3H, m), 3.63-4.33 (6H, m), 4.49-5.19 (2H, m), 5.71-6.10 (2H, m), 6.90-7.18 (3H, m), 7.32-7.57 (5H, m), 8.17-8.29 (1H, m), 10.02 (1H, brs)。

【0316】(8) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.37-1.88 (6H, m), 2.00-2.53 (15H, m), 3.38-3.99 (6H, m), 4.03-4.23 (1H, m), 4.45-4.67 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 5.80-6.07 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.82-6.97 (1H, m), 7.13-7.56 (8H, m), 7.88 (1H, brs)。

【0317】(9) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.35-2.01 (8H, m), 2.06-2.69 (15H, m), 3.41-3.97 (6H, m), 4.02-4.23 (1H, m), 4.43-4.68 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 5.78-6.08 (1H, m), 6.50-6.68 (2H, m), 6.81-6.96 (1H, m), 7.11-7.52 (8H, m), 7.99 (1H, brs)。

【0318】(10) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 0.93-1.08 (6H, m), 1.38-1.97 (6H, m), 2.10-

2.30 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.40-2.67 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67-3.97 (2H, m), 4.05-4.23 (1H, m), 4.48-4.68 (1H, m), 5.02-5.19 (2H, m), 5.81-6.09 (1H, m), 6.23-6.40 (1H, m), 6.52-6.70 (2H, m), 6.87-6.99 (1H, m), 7.16-7.50 (8H, m), 7.79 (1H, brs)。

【0319】(11) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.32-1.87 (6H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.48-3.93 (4H, m), 4.05-4.23 (1H, m), 4.47-4.65 (1H, m), 5.02-5.18 (2H, m), 5.80-6.05 (1H, m), 6.50-6.68 (3H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.06-7.52 (10H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.80-8.00 (1H, m), 8.42-8.52 (1H, m)。

【0320】(12) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.90-2.13 (4H, m), 3.20-3.43 (4H, m), 3.93 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.32-6.58 (2H, m), 6.84-7.08 (2H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.12 (2H, m), 8.55-8.68 (1H, m), 9.24 (1H, brs)。

【0321】(13) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.83-2.11 (4H, m), 3.05-3.29 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.00-7.20 (7H, m), 7.38-7.53 (2H, m), 8.00-8.13 (2H, m)。

【0322】(14) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.85-2.20 (4H, m), 3.05-3.35 (4H, m), 3.40 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.00-7.60 (10H, m), 8.00-8.20 (2H, m)。

【0323】(15) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δppm : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38-1.88 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 3.70-3.95 (2H, m), 4.02-4.22 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.49-4.68 (1H, m), 4.98-5.18 (2H, m), 5.82-6.08 (1H, m), 6.53-6.66 (2

H, m), 6.80-6.92 (1H, m), 7.18-7.59 (8H, m)。

【0324】(16)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.40-1.88 (6H, m), 2.27 (3H, s), 2.28-2.48 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.63-4.80 (4H, m), 5.02-5.18 (2H, m), 5.82-6.07 (1H, m), 6.52-6.67 (2H, m), 6.84-6.95 (1H, m), 7.13-7.52 (8H, m)。

【0325】(17)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 3.45 (3H, s), 3.74 (2H, brs), 6.21-6.57 (2H, m), 6.81-7.32 (6H, m)。

【0326】(18)¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δppm: 1.95-2.15 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.47-6.58 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=2.9Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=6.9Hz), 11.08 (1H, brs)。

【0327】(19)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38-1.88 (6H, m), 2.27 (3H, s), 2.21-2.29 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.60-3.98 (4H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 6.31-6.43 (2H, m), 6.51-6.63 (2H, m), 6.79-6.92 (1H, m), 7.08-7.21 (2H, m)。

【0328】(20)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.37-1.86 (6H, m), 1.88-2.30 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.1Hz), 3.53-3.95 (4H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.47-4.68 (1H, m), 4.98-5.18 (2H, m), 5.81-6.06 (1H, m), 6.32-6.44 (2H, m), 6.52-6.68 (2H, m), 6.82-6.95 (1H, m), 7.09-7.23 (2H, m)。

【0329】(21)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.13 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.34-1.83 (6H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.00-3.18 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.46-4.02 (4H, m), 5.56-5.76 (1H, m), 6.38-6.48 (2H, m), 6.52-6.67 (2H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 7.07-7.22 (2H,

m)。

【0330】(22)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.36-1.90 (6H, m), 2.20-2.43 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.79-3.12 (4H, m), 3.39-4.13 (8H, m), 6.35-6.48 (2H, m), 6.52-6.68 (2H, m), 6.77-6.89 (1H, m), 7.02-7.15 (2H, m)。

【0331】(23)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.56 (2H, q, J=7.3Hz), 1.66-2.10 (4H, m), 2.73-3.08, 3.35-4.25 (全7H, m), 6.24 (1H, d, J=7.8Hz), 6.37 (1H, s), 6.81-7.11 (2H, m), 7.36-7.55 (1H, m), 8.06 (1H, brs)。

【0332】(24)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 0.81 (3H, t, J=7.3Hz), 1.44 (2H, q, J=7.3Hz), 1.58-2.11, 3.72-4.15 (全6H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=7.3Hz), 5.09 (2H, s), 6.78-6.99 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.10-7.51, 7.75-7.90 (全8H, m)。

【0333】(25)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 0.84 (3H, t, J=7.4Hz), 1.49 (2H, sept, J=7.4Hz), 1.65-2.12, 3.48-4.05 (8H, m), 2.61-2.81 (2H, m), 3.40 (3H, s), 5.12, 5.17 (2H, 各s), 5.35, 5.91, 6.34, 6.46 (2H, 各d, J=3.0Hz), 6.95-7.40 (8H, m)。

【0334】(26)¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δppm: 1.44 (9H, s), 1.71 (2H, quint, J=6.2Hz), 3.19 (2H, q, J=6.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 5.42 (1H, brs), 6.97-7.07 (2H, m), 7.10-7.33 (5H, m), 7.41 (2H, d, J=8.7Hz), 7.51 (1H, t, J=1.9Hz), 7.70 (2H, d, J=1.9Hz), 8.05 (1H, s)。

【0335】(27)¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.08 (1H, t, J=7.3Hz), 7.34 (2H, t, J=7.6Hz), 7.77 (2H, d, J=7.4Hz), 7.85-8.05 (7H, m), 10.17 (1H, s), 10.66 (1H, s)。

【0336】(28)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1 Hz), 3.98(2H, d, J=7.1 Hz), 7.00-7.45(9H, m), 7.52(1H, t, J=1.9 Hz), 7.72(2H, d, J=1.9 Hz), 8.05(1H, brs)。

【0337】(29)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93(3H, t, J=7.4 Hz), 1.49-1.75(2H, m), 3.80-3.95(2H, m), 6.99-7.29(7H, m), 7.35(2H, d, J=8.6 Hz), 7.51(1H, t, J=1.9 Hz), 7.73(2H, d, J=1.9 Hz), 8.28(1H, brs)。

【0338】(30)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86(3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.45(4H, m), 1.50-1.75(2H, m), 3.89(2H, t, J=7.6 Hz), 6.99-7.06(2H, m), 7.11-7.28(5H, m), 7.35(2H, d, J=8.7 Hz), 7.73(2H, d, J=1.9 Hz), 8.38(1H, brs)。

【0339】(31)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.24(1H, t, J=2.4 Hz), 4.66(2H, d, J=2.4 Hz), 7.1-7.35(7H, m), 7.40(2H, d, J=8.8 Hz), 7.49(1H, t, J=1.9 Hz), 7.72(2H, d, J=1.9 Hz), 8.43(1H, s)。

【0340】(32)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.80(2H, m), 2.04(3H, s), 3.32(2H, q, J=5.7 Hz), 4.05(2H, t, J=6.3 Hz), 6.88(1H, brs), 6.99-7.07(2H, m), 7.15-7.35(5H, m), 7.46(2H, d, J=8.8 Hz), 7.53(1H, t, J=1.9 Hz), 7.69(2H, d, J=1.9 Hz), 7.90(1H, s)。

【0341】(33)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40-1.95(6H, m), 3.40-3.55(1H, m), 3.65-4.26(5H, m), 4.57-4.63(1H, m), 7.05-7.35(7H, m), 7.39(2H, d, J=8.7 Hz), 7.51(1H, t, J=1.9 Hz), 7.72(2H, d, J=1.9 Hz), 8.10(1H, s)。

【0342】(34)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19(3H, t, J=7.1 Hz), 3.91(2H, sept, J=7.1 Hz), 4.95(2H, dd, J=11.8 Hz, 28.5 Hz), 6.85(2H, t, J=7.8 Hz),

7.05-7.45(11H, m), 7.51(1H, t, J=1.8 Hz), 7.74(2H, d, J=1.7 Hz), 8.17(1H, brs)。

【0343】(35)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.92(3H, t, J=7.4 Hz), 1.55-1.80(2H, m), 3.80-4.05[5H, m, 3.88(s)を含む], 7.08(2H, d, J=8.5 Hz), 7.20(2H, d, J=8.6 Hz), 7.40(2H, d, J=8.7 Hz), 7.49(1H, t, J=1.9 Hz), 7.73(2H, d, J=1.9 Hz), 7.90(2H, d, J=8.5 Hz), 8.49(1H, s)。

【0344】(36)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.47(3H, s), 4.45-4.60(2H, m), 5.15-5.27(2H, m), 5.85-6.10(1H, m), 7.05-7.65(13H, m)。

【0345】(37)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.50-4.65(2H, m), 5.15-5.25(2H, m), 5.85-6.10(1H, m), 7.16(2H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.60(9H, m), 7.75(1H, d, J=6.3 Hz), 7.94(1H, brs)。

【0346】(38)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.48(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.8 Hz), 5.13-5.30(2H, m), 5.82-6.08(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.62(1H, m)。

【0347】(39)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.50-4.65(2H, m), 5.15-5.35(2H, m), 7.85-6.10(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.7 Hz), 7.21-8.15(11H, m)。

【0348】(40)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.49(2H, d, J=6.1 Hz), 5.16(1H, dd, J=1.3 Hz, J=7.9 Hz), 5.23(1H, s), 5.85-6.05(1H, m), 6.80-7.10(2H, m), 7.20-7.70(7H, m), 7.99(1H, d, J=2.1 Hz), 8.21(1H, d, J=8.3 Hz), 9.25(1H, s)。

【0349】(41)¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.48(2H, d, J=6.1 Hz), 5.16(1H, dd, J=1.3 Hz, J=8.1 Hz), 5.23(1H, s), 5.85-6.06(1H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.10-7.70(7H, m), 7.96(1H, d, J=1.6 Hz), 8.20(1H, d, J=8.3 Hz)。

8Hz), 9.12 (1H, s)。

【0350】(42) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.64 (2H, sext, $J=7.4$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.08-7.57 (9H, m), 7.58-7.82 (1H, m), 8.09-8.58 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=4.7$ Hz)。

【0351】(43) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.72-1.25 (11H, m), 1.46-4.30 (12H, m), 5.37-7.03 (6H, m), 7.12-7.21 (1H, m)。

【0352】(44) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.76-3.93 (32H, m), 5.30-7.46 (6H, m)。

【0353】(45) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.82 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.75 (2H, sext, $J=7.4$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.34-7.56 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.67-7.86 (3H, m), 8.20 (1H, brs)。

【0354】(46) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.64 (2H, sex, $J=7.4$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.08-7.57 (9H, m), 7.58-7.82 (1H, m), 8.09-8.58 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=4.7$ Hz)。

【0355】(47) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.43 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.90-7.61 (17H, m), 7.73-7.97 (1H, m), 8.78 (1H, brs)。

【0356】(48) ^1H -NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4.63 (2H, s), 7.04 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.13-7.74 (16H, m), 10.18 (1H, s), 10.63 (1H, s)。

【0357】(49) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.44 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.04-7.55 (13H, m), 7.13 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.69-7.90 (1H, m),

(50) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ p

pm: 5.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.20-7.57 (12H, m), 7.67 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.03-8.32 (1H, m)。

【0358】(51) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.19 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20-7.64 (13H, m), 8.62 (1H, brs)。

【0359】(52) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.89 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23-7.45 (5H, m), 7.45-7.70 (3H, m), 8.25-8.55 (1H, m)。

【0360】(53) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.51-1.82 (2H, m), 2.19 (6H, s), 3.09 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.26-3.47 (1H, m), 3.29 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.99-4.20 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22-7.86 (9H, m), 7.96 (1H, brs)。

【0361】(54) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.73 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.34-7.50 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.98 (1H, brs)。

【0362】(55) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.42 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.98-7.61 (15H, m), 7.66-8.12 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.45-8.81 (1H, m)。

【0363】(56) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.55 (2H, s), 6.86-7.68 (15H, m), 7.74 (1H, brs), 8.17-8.54 (1H, m), 8.54-8.85 (1H, m)。

【0364】(57) ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48-2.18 (5H, m), 2.58-2.99 (2H, m), 3.23-4.03 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.34 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=2.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.57 (1

H, d, $J=2.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz)。

【0365】(58) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (9H, s), 1.55–2.18 (5H, m), 2.57–2.98 (2H, m), 3.25–4.78 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, $J=2.0$ Hz), 7.05–7.25 (3H, m)。

【0366】(59) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.87–2.18 (19H, m), 2.59–3.00 (2H, m), 3.21–4.25 (7H, m), 6.38–7.42 (6H, m)。

【0367】(60) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.76–2.19 (20H, m), 2.60–3.02 (2H, m), 3.15–4.48 (4H, m), 6.40–7.53 (5H, m)。

【0368】実施例130

4-(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ-N-(3-テトラヒドロピラニル)オキシプロピル-N-フェニルーベンズアミド(0.93g)をエタノールに懸濁し、ビリジニウム- ρ -トルエンスルフォネート(0.046g)を加え、55℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールにて再結晶を行い、4-(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-フェニルーベンズアミド0.62gを得た。

【0369】性状：無色柱状晶

融点：172～173℃。

【0370】薬理試験

ヒト V_2 受容体をコードする遺伝子を、ヒト子宮頸癌由来のHeLa細胞に導入し、安定してヒト V_2 受容体を発現している細胞(V_2 -HeLa)を用いて、供試化合物によるcAMPの産生量を指標に、アゴニスト活性を測定した。

【0371】予め1mM IBMX (イソブチルメチルキサンチン)及び0.3%BSA(牛血清アルブミン)を含有する10mMヘセスによりpH7.4に調製したDMEM溶液(ダルベッコ変法イーグル培地)を準備した。継代培養された V_2 -HeLaを24ウエルの皿に培養した。培養2～3日後に、氷冷した生理的リン酸緩衝液(PBS)にて2回洗浄後、これに上記で準備したDMEM溶液200 μ l及び50 μ lの供試化合物(実施例45で得られた化合物)を含むDMEM溶液を加え、37℃で10分間反応させた。また供試化合物を添加しない場合は、上記DMEM溶液200 μ lの代わりにDMEM溶液250 μ lを用い、37℃で10分間反応させた。反応終了後、反応液を吸引除去し、氷冷したPBSにて1回洗浄し、更に0.1N塩酸水溶液500 μ lにて細胞からcAMPを抽出し、測定まで-20℃にて凍結保存した。cAMPは、ヤマサ社製cAMPキットにて測定した。供試化合物を添加していない上記DMEM溶液のみを使用したときのcAMP量を基準(100%)として、供試化合物を添加したときのcAMP量を求め、増加率を算出した。結果を表35に示す。

【0372】

【表35】

| 供試化合物 | 濃度(モル濃度) | 増加率(%) |
|-----------|--------------------|--------|
| 実施例45の化合物 | 1×10^{-8} | 366 |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

FI

A61K 31/34
31/35
31/40
31/425
31/47
31/495
31/55

ACV
ACS
ADS
ACB
AAM
ACX
ACJ

A61K 31/34 ACV
31/35 ACS
31/40 ADS
31/425 ACB
31/47 AAM
31/495 ACX
31/55 ACJ

C07C 237/42
271/20

C07C 237/42
271/20

C07D 213/40
213/75
213/82
215/08

C07D 213/40
213/75
213/82
215/08

277/48
295/06
295/18

307/52
309/12

471/04 1 2 1
487/04 1 5 0
491/048
495/04 1 0 5
 1 0 8

277/48
295/06
295/18

307/52
309/12

471/04 1 2 1
487/04 1 5 0
491/048
495/04 1 0 5 A
 1 0 8

(72)発明者 篠原 友一
徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜140番地
(72)発明者 菅 慶三
徳島県徳島市川内町金岡5番地の2

(72)発明者 小川 英則
徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬西ノ越25
番地の18
(72)発明者 森 豊樹
徳島県鳴門市撫養町北浜宮の西101番地の
8